

**Maria Teresa Barreiros Caetano Tomás**

**INFLUENCIA DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIO  
FÍSICO NA APTIDÃO FÍSICA PÓS-TRANSPLANTE  
HEPÁTICO. *O caso da Polineuropatia Amiloidótica Familiar  
nas suas componentes composição corporal, capacidade  
funcional e função neuromuscular.***

**DISSERTAÇÃO APRESENTADA COM VISTA Á OBTENÇÃO DO GRAU DE  
DOUTOR NO RAMO DE MOTRICIDADE HUMANA, NA ESPECIALIDADE DE  
ACTIVIDADE FÍSICA E SAÚDE**

**ORIENTADOR: Professora Doutora Maria Helena Santa Clara Pombo Rodrigues**

**CO-ORIENTADOR: Professora Doutora Estela de Aguilar Monteiro Galvão Teles**

**Júri:**

Presidente: Reitor da Universidade Técnica de Lisboa

Vogais: Professora Doutora Estela de Aguilar Monteiro Galvão Teles  
Professora Doutor Pedro Luís Camecelha de Pezarat Correia  
Professora Doutora Maria de Fátima Marcelina Baptista  
Professora Doutora Maria Joana Mesquita Cruz Barbosa de Carvalho  
Professora Doutora Maria Helena Santa Clara Pombo Rodrigues



**Universidade Técnica de Lisboa  
Faculdade de Motricidade Humana**

**2011**



## **AGRADECIMENTOS**

Um estudo com esta dimensão foi possível graças a múltiplas variáveis, múltiplas individualidades e múltiplos conhecimentos. Diferentes elementos que pela sua passagem, presença ou colaboração contribuíram para que este estudo mostrasse os resultados que este documento parcialmente espelha. Porque não é possível prestar um agradecimento por ordem de importância ou de peso de colaboração (porque essa diferença é difícil de encontrar) resta-nos referenciá-las e agradecer-lhes por ordem temporal de intervenção num estudo que se pretendia de resultados mais céleres. Assim:

À memória do Dr António Freire, Hepatologista do centro hepato-bilio-pancreático e Transplantação do Hospital de Curry Cabral a quem o interesse e entusiasmo por esta ideia e por esta população foi um impulso positivo para tornar possível e real este estudo. O seu apoio estendeu-se à sugestão da possível co-orientadora ideal para este estudo, prof. Doutora Estela Monteiro. A minha mais profunda tristeza por nunca poder ouvir a sua apreciação sobre os resultados deste estudo. Foi “uma lança em África” que já não pôde observar...

À FMH na pessoa da minha orientadora principal, prof. Doutora Helena Santa-Clara Pombo Rodrigues por todo o suporte técnico-científico, apoio assertivo e crítica construtiva, que contribuiu para o que este estudo se tornou. A sua clareza de pensamento e apoio aliada à visão e estratégia de futuro contribuíram para a melhor compreensão e resolução do problema deste estudo. A confiança depositada na capacidade de concretizar este estudo e a sua positividade foi sem dúvida um estímulo eficaz.

À Professora Doutora Estela Monteiro pelo apoio, suporte, estímulo e disponibilidade profícuos ao longo deste estudo. A minha admiração e agradecimento face à sua capacidade de trabalho, conhecimento e orientação, e sobretudo pelo perfil humano, vão muito para além destas palavras. Foi efectivamente um privilégio tê-la como co-orientadora.

Ao Doutor Eduardo Barroso, Director do Centro HepatoBilioPancreático e de Transplantação do Hospital de Curry Cabral, figura de prestígio incontornável na transplantação a nível nacional e mundial, pelo interesse e apoio manifestado. O seu dinamismo e visão equalitária de um sistema de saúde de excelência contribuíram para transformar a transplantação hepática em Portugal na excelência que apresenta presentemente. Ao partilhar todos os recursos materiais e humanos do serviço que dirige contribuiu inquestionavelmente para a concretização deste estudo e mostrou que o conhecimento científico e experiência profissional devem estar interligados e devem ser analisados e estudados a bem do doente e de melhores práticas na saúde. Foi também um privilégio poder trabalhar com ele, com a sua equipa e com o resultado do seu trabalho.

À FCT porque ao conceder-me o estatuto de bolseiro contribuiu para a operacionalização mais eficaz deste estudo.

Ao “Grupo de Apoio à Paramiloidose” e aos seus fundadores, Ricardo, Paulo e “Joaninha”. Obrigado por me terem convidado a fazer parte dele, e sobretudo a ser um membro ouvinte. O relato dos problemas, dúvidas, questões e anseios dos seus membros

foi um apoio e mais uma ajuda para a mais profunda compreensão desta doença e toda a sua componente clínica mas sobretudo a componente sócio-económica e familiar que envolve o pré e o pós-transplante.

À Dra Teresa Coelho, responsável da unidade clínica de Paramiloidose do Hospital Geral de Santo António no Porto pela colaboração na disponibilização dos seus espaços para avaliação de alguns dos doentes que participaram neste estudo.

À Associació Esportiva Catalunya de Transplantats (AECAT) em Barcelona, Espanha. D. Herminia Coloma (presidente da AECAT e transplantada de fígado) e marido Francesc Salvadó; aos treinadores Rafael e Elizabeta e à fisioterapeuta Lorena. Aos participantes do grupo, Vitor e Enrique (transplantados de fígado), Manolo, Núria, Armand, Monica, Maria Antónia, Jordi e Toni (transplantados de rim), Pepi, Loli, Pedro, e Emilio (transplantados de coração) e ao Dr Eduardo Garrido médico cardiologista, responsável pela avaliação da capacidade funcional destes doentes no Hospital Capio, por me terem acolhido e me terem mostrado como se consegue na prática dar mais vida aos anos e mais anos à vida através do exercício físico. Foi sem dúvida uma semana inspiradora e profícua.

À Direcção da Clínica Coração de Jesus que disponibilizou o espaço onde foi possível, em condições ideais, efectuar o programa de exercício supervisionado deste estudo entre 2007 e 2009. Ao Dr José Pedro Almeida pelo suporte técnico pontual disponibilizado.

Ao Dr Machado Rodrigues, cardiologista no Hospital de Pulido Valente que verificou a inocuidade do uso das bandas cardiofrequencímetros durante o exercício em doentes

portadores de pace-maker e permitiu a presença na colocação cirurgica de um pace-maker, contribuindo para o conhecimento na área dos pace-maker's.

A todos os que nestes anos trocaram conhecimento científico, retiraram dúvidas, ouviram “questões científicas” ainda não resolvidas, apoiaram questões técnicas, “suportaram marcações difíceis”, deram suporte logístico e por vezes informático, permitiram uma mais fácil operacionalização de avaliações complexas. Ao Elvis Carnero, M<sup>a</sup> João Valamatos, Nuno Pimenta, Teresa Vargas, Adelino Lopes. À Prof. Paula Bruno pela análise minuciosa e meticulosa dos resultados estatísticos do estudo e pelo que daí adveio em capital de aprendizagem.

À Santa Casa da Póvoa de Varzim que contribuiu muito para este estudo ao possibilitar o transporte destes pacientes à FMH nos dias em que vinham à consulta no HCC afim de realizarem os seus testes. À sua assistente social Dra Laura Farinho, pelo interesse e apoio prontamente manifestado.

Ao núcleo de Esposende na pessoa do sr Luís Menina que possibilitou também o transporte pontual de alguns destes doentes.

Ao Prof. Doutor João Gil da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra, pela rápida e desinteressada ajuda no tratamento dos resultados dos questionários SF-36.

A todos os “meus doentes”. Àqueles que a partir de 2001, iniciaram as minhas dúvidas sobre a condição física pós Tx e dos quais a memória guarda apenas alguns factos. Sobretudo aos “meus doentes”, quarenta seres humanos excepcionais, alguns cuja

memória e amizade guardarei para sempre, pelo tempo e entusiasmo que dedicaram à participação neste estudo. Bem hajam. Sem eles nada destes 4 anos enriquecedores teria sido possível. É sobretudo para eles o conhecimento que porventura este estudo possa transmitir para a melhoria da sua qualidade de vida.

À ESTeSL pelo suporte científico. Aos meus alunos pelos desafios que sempre me foram colocando e estímulos que inconscientemente sempre me providenciaram e a todos os que pontualmente colaboraram neste estudo de diferentes formas.

À minha mãe, e à memória do meu pai pelo modelo de vida e de valores.

Por último mas não em último lugar, à minha família por todo o suporte e paciência ao longo destes anos. Ao Alexandre, ao Pedro e à Patrícia. Que tudo isto seja também construtivo para vós...

*“Nada perdura, senão a mudança”*

(Heraclito, filósofo grego)





## ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	I
ÍNDICE.....	VII
ABREVIATURAS.....	XI
ÍNDICE GERAL DE QUADROS E FIGURAS.....	XIII
INTRODUÇÃO.....	XV
I) REVISÃO DA LITERATURA.....	1
1. Polineuropatia Amiloidotica Familiar (PAF) .....	3
2. Transplantação e Polineuropatia Amiloidotica Familiar (PAF).....	15
3. Actividade física e aptidão física em indivíduos transplantados.....	29
3.1. Contexto de aplicação dos programas de exercício – Programas supervisionados versus programas domiciliários ( <i>Home-Based</i> ).....	35
4. Referencias.....	42
II) METODOLOGIA .....	57
1. Estudo.....	59
2. Objectivos.....	60
3. Amostra.....	60
4. Variáveis Dependentes.....	65
4.1. Composição corporal.....	65
4.2. Capacidade Funcional .....	66
4.3. Força muscular.....	66
4.3.1. Força de preensão .....	68

4.3.2.	Força isométrica do quadríceps.....	68
4.4.	Qualidade Muscular.....	68
4.5.	Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde (SF-36).....	69
4.6.	Níveis de actividade física referida (7D-PAR).....	70
5.	Instrumentos e protocolos de avaliação.....	71
5.1.	Avaliação das variáveis de composição corporal.....	71
5.2.	Avaliação das variáveis de capacidade funcional.....	72
5.3.	Avaliação das variáveis de força e qualidade muscular.....	74
5.4.	Avaliação da variável qualidade de vida.....	76
5.5.	Avaliação da variável nível de actividade física.....	77
5.6.	Organização dos procedimentos de avaliação.....	79
6.	Variável Independente.....	81
6.1.	Prescrição do exercício .....	83
6.1.1.	Componente aeróbia.....	83
6.1.2.	Componente resistência muscular.....	84
6.1.3.	Exercícios de equilíbrio e sensório-motor.....	84
6.2.	Estrutura das sessões de exercício.....	84
6.3.	Programa de exercício supervisionado.....	86
6.4.	Programa de exercício domiciliário ( <i>Home-Based</i> ).....	87
7.	Análise estatística.....	88
8.	Referências.....	90
III)	ESTUDOS EFECTUADOS .....	99
1.	Estudo 1. Alterações da força de preensão em portadores de Polineuropatia Amiloide Familiar.....	101

2. Estudo 2. Body Composition, Strength, Muscle Quality and physical disability risk in Liver Transplanted Familial Amyloidotic Polyneuropathy Patients.....	111
3. Estudo 3. Supervised Exercise versus Home-based Exercise on Body Composition, Strength, Walking Capacity, Levels of Physical Activity and Quality of Life of Familial Amyloidotic Polyneuropathy Patients Submitted to a Liver Transplant.....	123
IV) DISCUSSÃO.....	147
1. Composição Corporal e Força Muscular.....	149
2. Capacidade Funcional.....	159
3. A Percepção de Qualidade de Vida .....	161
4. Níveis Reportados de Actividade Física.....	162
5. Referencias.....	164
V) CONCLUSÕES GERAIS.....	169
1. Sobre as diferenças entre indivíduos PAF transplantados e indivíduos aparentemente saudáveis.....	171
2. Sobre o impacto de um programa de exercício físico em indivíduos portadores de Polineuropatia Amiloidotica Familiar (PAF) submetidos a transplante hepático.....	172
VI) LIMITAÇÕES E REFLEXÕES.....	175
Referencias.....	181

ANEXOS.....	183
Anexo 1 – Consentimento informado .....	185
Anexo 2 – Convocatória para a avaliação na Faculdade de Motricidade Humana.....	189
Anexo 3 – Exemplo de sessão de exercícios <i>home-based</i> .....	193
Anexo 4 – Questionário referente à sessão tipo .....	203
Anexo 5 – Resultados do questionário referente à sessão-tipo .....	207

## ABREVIATURAS

6MWT – Teste de 6 minutos de marcha

7D-PAR – 7 Days Physical Activity Recall

ACSM – American College of Sports Medicine

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

AVD – Atividades da Vida Diária

CPXT – Cardiopulmonar Exercise Stress Test (ou teste de resposta ao exercício)

DEXA – Double X-Ray Absorptiometry (ou absorciometria de duplo raio X)

DHC – Doença Hepática Crónica

DMO – Densidade Mineral Óssea

EMG – Electromiografia

FAPWTR – Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry

FC – Frequência Cardíaca

HTA – Hipertensão Arterial

IMC – Índice de Massa Corporal =  $\text{Peso (kg)} / \text{Altura}^2 \text{ (m)} \text{ (kg.m}^{-2}\text{)}$

IMCm – Índice de Massa Corporal modificado =  $\text{IMC} \times \text{Albumina sérica (g} \times \text{L}^{-1}\text{)}$

IME – Índice Músculo-Esquelético =  $\text{MMET} / \text{altura (kg.m}^{-2}\text{)}$ , ou massa muscular relativizada para a altura.

IPAQ - International Physical Activity Questionnaire

MELD – Model for End-Stage Liver Disease

MET – Unidade Metabólica (1MET = 3,5ml O<sub>2</sub>/kg/min)

MMA – Massa Magra Apendicular

MMET – Massa Muscular Esquelética Total

OMS – Organização Mundial de Saúde

PAF – Polineuropatia Amiloidótica Familiar

PND – Polyneuropathy Disability Scoring System

QM – Qualidade Muscular

QVRS – Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde

RPE – Rates of Perceived Exertion (ou níveis de percepção subjectiva de esforço)

TTR – Transtirretina ou pré-albumina

TTR-Met30 – Transtirretina Metionina Trinta

Tx – Transplante

## ÍNDICE GERAL DE QUADROS E FIGURAS

### 1. Quadros

Quadro I - Centros de transplantação a nível mundial e número de transplantes efectuados em doentes PAF (adaptado de FAPWTR).....	15
Quadro II – Efeitos adversos da terapêutica imunossupressora. ....	22
Quadro III – Estudos efectuados sobre os efeitos de programas de exercício físico em indivíduos submetidos a transplante hepático.....	33
Quadro IV – Alguns estudos com programas de intervenção com exercício físico <i>Home-Based</i> .....	38
Quadro V – Relação entre a força e o alongamento das bandas utilizadas.....	78
Quadro VI – Tipologia das sessões do programa de exercícios (exercício supervisionado e exercício domiciliário).....	81

### 2. Figuras

Figura 1 – Diagrama do estudo e distribuição pelos três grupos (GC; GHB; GES).....	60
Figura 2 – Imagem do scan da absorciometria de duplo raio X (DEXA) (QDR-Explorer - Hologic, Waltham, MA; Fan bean mode) de corpo inteiro e subregiões.....	64
Figura 3 – Equipamento Thera-Band utilizado: bolas de prensão, flex-bar, stability trainer, bandas elásticas e exercise balls.....	77







*O titã Prometheus criou os seres humanos e para lhe dar supremacia sobre todos os animais roubou o fogo sagrado e deu-lho. Como castigo, Zeus agrilhoou Prometheus no monte Cáucaso onde diariamente uma águia dilacerava o seu sempre regenerado fígado.*  
(mitologia grega)

## INTRODUÇÃO



## INTRODUÇÃO

Portugal é o país que mais transplantes hepáticos efectuou a nível mundial, e o segundo com maior número de dadores por milhão de habitantes (pmh) (31 pmh versus Espanha com 34,4 pmh), com a região centro do país a liderar a doação de órgãos (42,7 pmh) <sup>(1)</sup>. Esta liderança na área da transplantação hepática contribui também para as elevadas taxas de sobrevivência destes doentes suportada pela excelência técnica de uma equipa multidisciplinar diferenciada, complementada por recentes avanços terapêuticos. Portugal é, também a nível mundial, o país com maior número de casos de Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF), variante TTRmet30 (proteína transtirretina mutada) tipo português, diagnosticados, sendo em algumas regiões considerada como uma doença endémica. Apesar de novas terapêuticas em estudo (ex: Tafamidis), até à data, o transplante hepático parece ser a única terapêutica com eficácia no retardar ou mesmo na estabilização da evolução desta doença hereditária e degenerativa, progressiva e fatal no prazo de 10-15 anos após o início da sintomatologia.

No entanto o transplante hepático não é isento de custos e eventuais complicações, mesmo sendo por vezes a única intervenção para muitas condições que afectam o fígado. As doenças metabólicas de que a PAF é um exemplo, as doenças hepáticas crónicas terminais ou as hepatites virais ou fulminantes são as condições clínicas dependentes de um transplante hepático que transformam cerca de 60.000 europeus em candidatos a receptores de um órgão com muito menos dadores. Para muitos o transplante não será atempado. Para os receptores importa potenciar o bem recebido e

encontrar estratégias para que a sua sobrevivência e qualidade de vida seja o mais idêntica possível à da população saudável.

Para além da intervenção terapêutica (medicamentosa ou não) e cirúrgica, até à data, não tínhamos conhecimento de qualquer outra forma de intervenção não invasiva que pretendesse de alguma forma interferir na progressão da doença PAF ou no caso do pós-transplante no aumento da eficiência a médio e longo prazo desta intervenção. Referimo-nos especificamente à forma de potenciar os resultados positivos que o transplante hepático parece ter no atrasar ou estabilizar da progressão desta doença, quiçá, inverter os efeitos adversos da mesma e de alguma forma intervir nos efeitos adversos que a medicação prescrita a estes doentes tem. Concretamente, os efeitos descritos na literatura sobre a massa óssea, massa muscular e consequentemente sobre a capacidade funcional. Os programas de reabilitação existentes e prescritos para estes doentes são por vezes estanques no tempo, pouco holísticos e sobretudo, não são feitos de forma sistemática ou integrados num estilo de vida e nem sempre são acessíveis, logística ou financeiramente.

Fundamentados por uma extensa literatura referente aos benefícios do exercício físico regular em múltiplas populações específicas, estávamos absolutamente convictos de que, também nesta população (doentes submetidos a transplante hepático e especificamente por PAF) o exercício físico efectuado de forma regular e com intensidade leve a moderada, traria benefícios. Pretendíamos saber especificamente quais, e em que parâmetros da aptidão física destes doentes, esses benefícios porventura se verificariam e qual a sua magnitude.

Para responder a esta dúvida projectámos este estudo com o qual consideramos ter contribuído para o reconhecimento da importância da implementação sistemática de programas de exercício físico regular de intensidade moderada e iniciados o mais precocemente possível.

Assim, esta investigação, parcialmente vertida nesta dissertação, apresenta-se com uma primeira parte (capítulo I) onde é feita uma revisão do conhecimento existente sobre a PAF, a transplantação hepática e implicações desta intervenção, terminando com uma revisão do conhecimento existente relativamente a programas de exercício implementados em doentes transplantados. Analizámos também o conhecimento mais recente relativo ao contexto de aplicação dos programas de exercício, nomeadamente a intervenção de cariz domiciliário ou *home-based*. No capítulo II faz-se a descrição da metodologia de avaliação utilizada para analisar as variáveis dependentes em estudo, do tipo de intervenção efectuado e da análise estatística efectuada. No capítulo III apresentamos os estudos originais já produzidos em resultado desta investigação. Por fim apresentamos a discussão dos resultados já obtidos (capítulo IV), as limitações que porventura consideramos inerentes a esta investigação (capítulo V) e as conclusões gerais da mesma (capítulo VI). Por fim, em anexo, apresentamos alguns dos documentos produzidos no decorrer deste estudo.

## Referencias

1. ASST ApoSdSedT. Relatório Estatístico 2009. <http://www.asst.min-saude.pt>; 2010.



## CAPÍTULO I

### **REVISÃO DA LITERATURA**





No presente capítulo caracterizamos a Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) quanto à sua epidemiologia, quadro clínico, diagnóstico, implicações funcionais e estado de saúde. Seguidamente abordamos a transplantação hepática como forma de intervenção na PAF, suas implicações funcionais e aspectos relacionados com a medicação imunossupressora na transplantação hepática no geral e concretamente na PAF. Por último abordamos os programas de exercício físico em transplantação hepática e os seus benefícios bem como a caracterização e importância de programas de cariz domiciliário (*Home-based*).

## **1. POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR (PAF)**

A Polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) ou “doença dos pézinhos” ou “doença de Corino Andrade” é uma amiloidose sistémica heredo-degenerativa e autossómica dominante <sup>(2)</sup>, cuja manifestação predominante é a polineuropatia mista sensitiva, motora e autonómica <sup>(3)</sup>. Descrita por Corino de Andrade em 1952 <sup>(4)</sup>, esta polineuropatia com início em média depois dos 20 anos, é causada pela deposição extracelular de fibras insolúveis de amiloide, que ocorre devido à presença na circulação de uma proteína mutante localizada no cromossoma 18 <sup>(5)</sup>, a transtirretina (TTR) ou pre-albumina, uma proteína de 127 aminoácidos sintetizada no fígado. A TTR é assim denominada por ser transportadora da tiroxina (T<sub>4</sub>) e do retinol <sup>(6, 7)</sup>. A TTR, identificada em 1978 é também o marcador bioquímico e genético da mutação <sup>(8)</sup>.

Estão identificadas mais de 100 mutações amiloidogénicas, mas a mais conhecida e mais frequente é a variante TTRMet30 <sup>(9-11)</sup>, descrita apenas em 1984, e

onde a valina é substituída por metionina (V30M) no carbono 30 da cadeia polipeptídica da TTR. Esta proteína que circula no sangue é maioritariamente sintetizada no fígado (~98%) e em pequena quantidade no plexo coroideu a nível cerebral (~1%) onde fica, limitada pela barreira hemato-encefálica. A restante percentagem (~1%) é produzida na retina mas esta limita-se ao compartimento ocular devido à barreira hemato-retiniana <sup>(3, 10, 12, 13)</sup>. A sua deposição extracelular no tecido conjuntivo é sistémica com excepção do cérebro e parenquima hepático <sup>(14)</sup>.

A componente fibrilhar da amilóide é identificada pela birrefringência verde maçã à luz polarizada após coloração pelo vermelho do congo, método actualmente utilizado como marcador <sup>(8)</sup>. Nos doentes sintomáticos de PAF o diagnóstico é efectuado nas biópsias rectais ou gastrointestinais (sensibilidade de 85%) ou subcutâneas, onde se detecta o componente fibrilhar. A biópsia do nervo sural embora possível é menos sensível que as anteriores <sup>(13)</sup>. Também pode ser diagnosticada com a detecção do marcador bioquímico no soro e no líquido cefalorraquidiano se for efectuada uma punção lombar e através da análise do ADN onde pode ser detectada a mutação. Através de testes cuidadosos a nível cardíaco e electromiográfico é possível detectar em portadores ainda não sintomáticos, alterações fisiológicas antes dos sintomas clínicos <sup>(15, 16)</sup>.

Nem todos os portadores de PAF desenvolvem sintomas e a deposição da TTR mutada pode ser secundária a alterações como uma infecção crónica ou uma inflamação <sup>(17)</sup>. Nos portadores assintomáticos a presença de PAF pode ser detectada através da presença do marcador bioquímico no soro ou através da análise do ADN onde se detectará a mutação <sup>(3)</sup>.

A TTR mutada parece ser tóxica, mesmo antes da sua agregação fibrilar <sup>(7, 18)</sup>, ao ser capaz de induzir a expressão de moléculas relacionadas com o stress oxidativo (ex. a sintetase indutora do óxido nítrico), resposta inflamatória e morte neuronal das células alvo <sup>(7, 19, 20)</sup>. Apesar de tudo este é um mecanismo ainda não totalmente conhecido na PAF e noutras doenças neurodegenerativas relacionadas com a deposição de fibras de amilóide <sup>(21)</sup>.

A PAF é uma doença monogénica rara, endémica de Portugal e essencialmente das regiões norte e centro de Portugal (Póvoa de Varzim, Vila do Conde e arredores, Figueira da Foz, Unhais da Serra e Cartaxo), que é considerado o maior foco mundial desta doença. No entanto, existem descritas outras zonas endémicas de PAF como. o Japão (2º foco mundial), Suécia, Maiorca (3º foco europeu) e Brasil <sup>(3, 10, 14, 22, 23)</sup> e algumas famílias descritas na Finlândia, Holanda, França, Dinamarca e Estados Unidos <sup>(2, 12)</sup>.

Esta doença historicamente descrita como originária da zona piscatória de Póvoa de Varzim, parece dever a sua disseminação mundial a vários factores migratórios ao longo da história desde a época dos descobrimentos e designados pela “Viagem do gene” com excepção da região da África Negra onde apesar da presença dos portugueses nunca foi ainda identificado qualquer caso <sup>(24)</sup>.

Apesar da grande semelhança dos quadros clínicos dos diferentes focos mundiais, o foco português com início médio aos 34 anos (entre 20 e 78 anos) é o que apresenta idade de início mais precoce <sup>(22)</sup>. A sua significativa prevalência foi estimada em 1991 (para o foco do norte de Portugal) em 1 para cada 1109 habitantes ( $90,2 \times 10^{-5}$ ), ou 1 em cada 664 indivíduos se se considerar apenas a população com idade superior a 19 anos ( $151 \times 10^{-5}$ ), enquanto que 1 em cada 625 indivíduos era

portador do gene TTR Met30 <sup>(25, 26)</sup>. Em média os homens parecem desenvolver sintomas mais cedo que as mulheres <sup>(13)</sup>.

A PAF, com as suas características de distribuição geográfica, ocorrência em indivíduos com variadíssimo leque de profissões, características familiares e ausência de história familiar em alguns doentes, para além de ser uma doença degenerativa, constitui um problema grave de saúde pública em certas zonas do litoral norte e centro do país <sup>(5, 25, 27)</sup>. Tem um impacto a nível individual, pela redução da esperança de vida, a nível familiar <sup>(28)</sup> com a coexistência de diversos indivíduos doentes e dependentes e também com impacto em toda a comunidade <sup>(25)</sup>.

Nos doentes que já não podem ser transplantados, a PAF é um problema que se acentua uma vez que a progressiva evolução com as incapacidades, limitações e complicações que lhe estão associadas origina graves problemas socioeconómicos e elevados custos sanitários. Por outro lado, nos doentes transplantados continua a ser um problema de saúde devido ao custo do transplante, à administração permanente de imunossuppressores, às revisões periódicas e aos eventuais problemas do enxerto que poderão inclusive requerer um retransplante <sup>(5)</sup>.

Em Portugal existem cerca de 600 famílias identificadas <sup>(14)</sup> com mais de 2000 casos sintomáticos <sup>(29)</sup> e cerca de 3000 portadores <sup>(24)</sup>. Surgem aproximadamente cerca de 90 novos casos diagnosticados por ano <sup>(27)</sup>, embora se espere que este aparecimento de novos casos possa reduzir-se quase a zero se se mantiver o aconselhamento genético e o diagnóstico pré-implantatório <sup>(30)</sup>.

Uma das principais características da PAF é a *neuropatia sensitivo-motora e autonómica*, progressiva com inicio geralmente antes dos 40 anos, com alguma

variabilidade familiar <sup>(14)</sup> e rápida evolução para a morte em cerca de 10 a 20 anos após o seu início.

As manifestações clínicas iniciais são as alterações sensitivas e autonómicas, nomeadamente, perda ponderal, alterações do ritmo cardíaco, insuficiência renal com proteinúria e alterações visuais por deposição de substância amilóide no vítreo, sendo que as alterações motoras ocorrem mais tardiamente com atrofia e fraqueza muscular <sup>(14)</sup>. A disfunção autonómica é por vezes um dos primeiros sintomas no sexo masculino com disfunção sexual <sup>(14)</sup>.

A *polineuropatia* afecta em primeiro lugar os axónios mais longos, mais finos e menos mielinizados. Por isso os axónios autonómicos e os da sensibilidade são os primeiros a ser atingidos, com degenerescência das pequenas fibras simpáticas <sup>(24, 31)</sup>.

As *manifestações sensitivas* podem iniciar-se por parestesias (formigueiro, sensação de descarga eléctrica e dores) que evoluem depois para diminuição das sensibilidades dolorosas e térmicas e posteriormente para alteração das sensibilidades táctil e profunda, por vezes em bota. Estas alterações iniciam-se nos membros inferiores e posteriormente atingem os membros superiores e tronco, atingindo nas fases mais avançadas o pescoço <sup>(3)</sup>.

As *manifestações motoras* sucedem-se às manifestações sensoriais e caracterizam-se por déficit motor do tipo parésia flácida com atrofia progressiva, com o mesmo percurso das alterações sensitivas. Conduzem progressivamente a dificuldades na marcha, com *stepage*, posteriormente com necessidade de recurso a auxiliares de marcha e finalmente com impossibilidade total de marcha autónoma e recurso a utilização de cadeira de rodas. À medida que as alterações sensitivas e motoras evoluem, os pés que foram iniciando a sua alteração biomecânica com o desenvolvimento de garra bilateral do 1º dedo ou hallux, vão reduzindo de tamanho

devido à atrofia. Este facto deu origem à denominação de “Doença dos Pézinhos” (ou doença dos pés pequenos) <sup>(3)</sup>.

A *osteoporose* pode instalar-se em consequência da hiperperfusão que, por informação simpática errada transmitida aos osteoclastos ou pelo efeito mecânico directo, parece provocar aumento da reabsorção do osso cortical e trabecular, conduzindo assim à diminuição da densidade mineral óssea (osteopenia) e à osteoporose <sup>(24)</sup>.

A nível *cardiovascular* os depósitos de amilóide são responsáveis pela miocardiopatia com aumento da espessura das paredes ventriculares, diminuição do ventrículo esquerdo com fracção de ejeção normal ou reduzida, dilatação da aurícula esquerda e disfunção diastólica, mas raramente com insuficiência cardíaca <sup>(32)</sup>. As alterações do ritmo e da condução estão também frequentemente presentes sendo a presença de sístoles prematuras e bloqueio auriculo-ventricular as manifestações mais frequentemente encontradas em avaliação por Holter <sup>(9, 32)</sup>. A nível circulatório caracterizam-se pela hipotensão ortostática, implicando muitas vezes a colocação de *pace-maker* cardíaco como forma de compensar as alterações autonómicas e da condução <sup>(3, 9, 10, 24, 32)</sup>. A degenerescência das fibras simpáticas resulta na abertura de shunts arterio-venosos com consequências na hiperperfusão periférica (pele, músculo e osso), dilatação venosa e edema, bem como na perda de capacidade de vasoconstrição, com consequências na frequência cardíaca e alterações circadianas da pressão arterial <sup>(32, 33)</sup>. A desinervação miocárdica foi em alguns estudos, identificada antes do aparecimento de sinais clínicos cardíacos e as alterações do normal ritmo circadiano da pressão arterial são também descritos <sup>(32, 33)</sup>. A resposta da frequência cardíaca ao esforço e a recuperação da mesma após o término do exercício têm implicações importantes a nível do prognóstico destes doentes e o seu estudo deveria

ser rotina pré-transplante. De facto verificaram-se nestes doentes, por vezes em fases precoces de aparecimento da doença, frequências cardíacas em repouso mais elevadas, menor duração do tempo de exercício, índice cronotrópico mais baixo e recuperação anormal da frequência cardíaca após o exercício <sup>(32)</sup>.

A deposição de amilóide a nível *renal*, presente em todos os doentes, origina proteinúria progressiva (proteínas na urina  $\geq 0,3$  g/L) e posteriormente síndrome nefrótica e/ou insuficiência renal <sup>(3, 34)</sup>. Esta pode evoluir para a necessidade de hemodiálise em cerca de 1/3 dos doentes com insuficiência renal (creatinina sérica  $> 1,2$  mg/dl) com baixa sobrevivência após o início da hemodiálise <sup>(34)</sup>. Os factores de risco para a nefropatia são o sexo feminino (as mulheres têm um risco 2 vezes superior ao dos homens), a idade mais tardia de aparecimento da doença (risco 3,5 vezes superior a idades mais jovens) e a história familiar de nefropatia. É em média durante o terceiro ou quarto ano de aparecimento da neuropatia que a doença renal se inicia <sup>(34)</sup>.

Podem surgir também *alterações urinárias* autonômicas, com bexiga neurógena, que numa primeira fase origina dificuldades miccionais mas posteriormente evolui para enurese nocturna e mesmo incontinência urinária com bexiga atónica e necessidade de cateterismo provisório ou permanente. Os sintomas mais frequentemente observados e avaliados são a retenção e a incontinência, a micção com esforço, diminuição da sensação de repleção vesical, diminuição do desejo de urinar que pode levar a sobredistensão vesical com destruição das pequenas fibras sensitivas e poliúria com sensação de micção incompleta <sup>(35)</sup>. As infecções urinárias de repetição são também frequentemente descritas. Num estudo descrito por Andrade <sup>(35)</sup> a incontinência vesical era, numa fase de início precoce da doença, o que mais negativamente interferia na qualidade de vida destes doentes.

A *disfunção erétil* nos doentes do sexo masculino origina impotência na maior parte dos doentes <sup>(3, 10, 36)</sup> e/ou ejaculação retrógrada noutros <sup>(17)</sup>, e é de rápida implantação. Embora causada pela neuropatia autonómica, a disfunção erétil pode estar associada também à desnutrição em alguns doentes <sup>(10, 17)</sup>.

As *alterações digestivas* são também características frequentes por vezes precoces, dos doentes PAF. Caracterizam-se por estase gástrica e digestões lentas acompanhadas por vezes com vómitos e/ou sensação de enfartamento. Em alguns casos com diarreias frequentes e por vezes incapacitantes e noutros casos com obstipação <sup>(37)</sup>. Estas manifestações podem por vezes coexistir no mesmo doente. Numa fase mais tardia podem existir alterações da motilidade da base da língua, alterações esofágicas caracterizadas por disfagia, por vezes acompanhadas de regurgitação e que se devem à progressiva atonia e dilatação esofágica <sup>(3, 37)</sup>. As alterações da motilidade gástrica associadas à diminuição ou ausência de secreção clorídrica poderão favorecer a proliferação bacteriana anormal no intestino delgado <sup>(37)</sup>.

Estas alterações digestivas associadas à má-absorção intestinal, são responsáveis pela diminuição da ingestão alimentar, perda de peso e desnutrição, uma das razões que conduz ao emagrecimento e perda de massa muscular presente em quase todos os doentes PAF <sup>(9, 37)</sup>, embora alguns autores possam referir a possível implicação de um aumento das necessidades nutricionais e de um metabolismo energético alterado <sup>(38, 39)</sup>. A malnutrição parece ainda estar associada a pior sobrevivência pós-transplante <sup>(40)</sup>. Por vezes, as alterações digestivas condicionam também alterações de comportamento, protectoras de situações desconfortáveis, como uma diarreia, mas que comprometerão assim também a adequada ingestão de



nutrientes. Referimo-nos por exemplo à alteração na ingestão de alimentos quando da necessidade de deslocações fora do domicílio habitual.

O desconhecimento de estudos sobre o metabolismo destes doentes impede a correlação entre estas possíveis alterações e o eventual início das alterações fisiológicas embora devesse ser considerada esta hipótese uma vez que em muitos doentes o emagrecimento foi mesmo o primeiro sinal de alerta para o início da doença (38).

Outra região frequentemente afectada pela amiloidose é o *globo ocular* onde a deposição de substância amilóide na conjuntiva e retina e posteriormente no humor vítreo origina ambliopia progressiva e no final amaurose (3, 9, 14).

Em consequência de todas as alterações referidas anteriormente, os doentes podem apresentar múltiplas e progressivas incapacidades sendo as mais importantes as que resultam da neuropatia sensório-motora. Também em consequência de todas as alterações já anteriormente referidas se poderá observar progressiva neurose de ansiedade, depressão (41), úlceras de pressão, desidratação, queimaduras extensas e indolores e orquite em doentes com cateterismo ou algaliação permanente (3). A cardiomiopatia, nefropatia, opacidade vítrea e síndrome do túnel cárpico podem ocorrer isoladamente ou em associação variável com a neuropatia (5, 13).

A estabilização da TTR parece ser a melhor estratégia terapêutica para prevenir a formação da amilóide alterada, pelo que a terapêutica com Diff lunisal<sup>®</sup>, baseada nos locais de ligação da Tiroxina (um importante estabilizador da TTR), foi proposta (11, 42), bem como a administração de  $\text{Cr}^{3+}$ , normalmente presente na alimentação (10, 42).

Alguns autores verificaram ainda que situações tecidulares de acidose (pH 7.4-6.5) observadas em situações inflamatórias ou de isquémia contribuiriam para a formação da TTR alterada, pelo que o tratamento e/ou prevenção da inflamação e isquémia poderá ser uma boa estratégia no combate à progressão da doença <sup>(11, 17, 36)</sup>. Outros métodos foram considerados como potenciais formas de tratamento para a PAF <sup>(42)</sup>: redução dos níveis de TTR mutada no plasma, terapia genética para substituição da TTR mutada pela TTR normal, prevenção da formação de substância amilóide e dissolução das fibrilhas de amilóide.

O tratamento etiopatogénico desta doença, com reconhecida eficácia, passa ainda pelo transplante hepático uma vez que este é o local onde percentualmente maior quantidade de TTR é produzida <sup>(14)</sup>. Apesar de tudo o transplante hepático ainda é proposto numa fase já sintomática da doença, embora deva ser proposto numa fase sintomática precoce. Sendo assim, torna-se importante e necessária a intervenção multidisciplinar para o tratamento dos sintomas e prevenção das múltiplas alterações desta doença de modo a otimizar a qualidade de vida destes doentes e evitar o mais possível as consequências da progressão da doença <sup>(43)</sup>.

Esta intervenção terá de ser não só farmacológica mas também de educação para a saúde onde são importantes várias componentes:

- A intervenção nutricional para adaptação do regime alimentar às necessidades e queixas do doente é extremamente importante a fim de evitar sempre que possível a desnutrição. Alguns autores <sup>(44)</sup> consideram que o tipo de dieta alimentar poderá contribuir para o atrasar da progressão da doença, nomeadamente através da ingestão adequada de água (30ml/kg/dia), da diminuição de ingestão de sal e gorduras, aumento da ingestão de frutas e

vegetais, evicção de aditivos alimentares, redução da ingestão de álcool (<15g/dia e <30g/dia para mulheres e homens respectivamente) com preferência pelo vinho tinto e hidratos de carbono de absorção lenta (baixo índice glicémico) em vez de hidratos de carbono de absorção rápida (ou alto índice glicémico). A ingestão de suplementos alimentares para manter níveis adequados de anti-oxidantes, vitaminas e sais minerais poderá ser uma opção recomendável <sup>(44)</sup>.

- Os cuidados da pele face às alterações sensitivas e motoras são cruciais para evitar queimaduras e feridas <sup>(43)</sup>.
- Devido às alterações vesicais, estes doentes podem perder a noção de repleção da bexiga, contribuindo para o risco de infecções urinárias, sendo importante a manutenção e ensino de um horário de esvaziamento vesical <sup>(43)</sup>.
- Em virtude das alterações oculares deve ser ensinado aos doentes o uso de lágrimas artificiais e a protecção dos olhos <sup>(43)</sup>.
- A manutenção de um estilo de vida activo é fundamental para evitar os problemas motores associados à doença assim como os riscos que envolvem o sedentarismo a que estes doentes frequentemente se votam em virtude de uma reforma mais precoce, de períodos de baixa médica ou apenas por comportamento adquirido. Assim, deve ser incentivada a prática de exercício físico regular, que seja motivante e de intensidade leve a moderada (evitando a fadiga). Para além de todos os benefícios associados à sua prática, o exercício físico tem nestes doentes efeitos positivos na melhoria da circulação, na redução do stress e na melhoria ou mesmo no evitar de depressões <sup>(43-45)</sup>. A depressão ou pelo menos os estados de ansiedade podem ser frequentes nos indivíduos em lista activa para transplante <sup>(46)</sup>.

- O tratamento medicamentoso no doente PAF não transplantado é quase sempre uma necessidade, por exemplo para a dor neuropática, as alterações digestivas, a hipotensão ortostática ou eventualmente as lesões surgidas em consequência da alteração ou ausência de sensibilidade.

## 2. TRANSPLANTAÇÃO E POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR (PAF)

O primeiro transplante hepático foi efectuado por Thomas Starzl, um eminente cirurgião e investigador americano, em 1963 <sup>(47)</sup> tendo o primeiro transplante com sucesso, sido efectuado apenas em 1968 pelo mesmo cirurgião <sup>(48)</sup>. A taxa mais elevada de sobrevivência pós-transplante hepático (não PAF) é presentemente de 40 anos <sup>(47)</sup>. O transplante hepático como tratamento etiopatogénico da Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) iniciou-se apenas em 1990, na Suécia, por Bo-Goran Ericzon, com o objectivo de suprimir a maior fonte de produção de TTR que é o fígado, especialmente para os doentes portadores da variante Val30Met. Em 1992 foram efectuados em Portugal, em Lisboa e Coimbra, (João Pena e Linhares Furtado) os primeiros transplantes hepáticos em doentes PAF <sup>(30)</sup>.

Actualmente o transplante hepático para doentes PAF é já realizado a nível mundial e é inquestionável no tratamento da PAF. Em Dezembro de 2009 existiam a nível mundial 1761 indivíduos com PAF submetidos a transplante hepático em 71 centros de transplantação de 18 países diferentes, conforme informação da *Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry and Domino Liver Transplant Registry* (FAPWTR) <sup>(49)</sup> (quadro I). A média anual situa-se nos 110 transplantes. Destes 1761 indivíduos, 57% eram do sexo masculino e 43% do sexo feminino, a idade média no transplante era de  $41 \pm 11$  anos (21-72 anos) e a duração da expressão da doença até ao transplante foi de  $4,1 \pm 2,8$  anos (0-30 anos) <sup>(49)</sup>. Destes 1761 doentes, 67 foram submetidos a transplante combinado (fígado e rim, fígado e coração ou fígado, coração e rim) <sup>(49)</sup>.

Quadro I - Centros de transplantação a nível mundial e número de transplantes efectuados em doentes PAF até final de 2009 (adaptado de FAPWTR <sup>(49)</sup>).

PAÍS	CENTROS de TRANSPLANTE	Número de Transplantes
Portugal	Lisboa – Hospital de Curry Cabral (307), Coimbra – Hospitais da Universidade de Coimbra (252), Porto – Hospital Geral de Santo António (300) e Porto – Hospital Geral de São João (6).	866
França	Villejuif (193), Strasbourg (9), Clichy (7), Marseille (4) e Bordeaux (3)	216
Suécia	Estocolmo (110) e Gothenburg (20)	130
Estados Unidos da América	Burlington (18), Boston (14), San Francisco (11), Rochester (9), Miami (7), Pittsburgh (4), Cleveland (3), Charleston (2), Chicago (2), Philadelphia (2), Phoenix (2), Chapel Hill (2), Baltimore (2), Denver (1)	79
Reino Unido	Londres (77) e Birmingham (1)	78
Brazil	São Paulo (46), Rio de Janeiro (25) Santo Amaro (4) e Paraná (1)	76
Espanha	Barcelona (40), Murcia (23), Sevilha (8), Pamplona (2) e Vizcaya (1)	74
Japão	Matsumoto (31), Kumamoto (22), Nagoya (4), Fukuoka (2), Tokyo (3), Kyoto (1), Sapporo (1) e Niigata (1)	65
Alemanha	Mainz (20), Hannover (18), Heidelberg (15), Freiburg (1) e Munique (1)	55
Itália	Bolonha (27) e Milão (2)	29
Austrália	Brisbane (19), Sydney (3), Bedford Park (1)	23
Holanda	Groningen (18)	18
Bélgica	Bruxelas (12), Gent (3) e Liège (2)	17
Canadá	Toronto (8) e Londres (7)	15
Argentina	Buenos Aires (14)	14
Suiça	Geneva (8) e Berna (3)	11
China	Hong Kong (5)	5
Singapura	Singapura (1)	1

Impulsionada pela escassez crescente de órgãos, Coimbra (HUC) iniciou em 1995 o transplante sequencial de fígado ou transplante dominó, por Linhares Furtado. Este

consiste na implantação de um fígado explantado de um doente PAF, que é morfológicamente e funcionalmente normal e imediato transplante num receptor com doença hepática crónica (DHC) terminal e com mais de 50 anos <sup>(5)</sup>. Este fígado de dador PAF em receptor com DHC poderia em teoria conduzir ao aparecimento da sintomatologia da PAF num período de tempo superior a 10 anos, o que apesar de tudo ultrapassa em muito o tempo que estes doentes DHC poderiam suportar em lista activa.

Existem referências ao aparecimento no sangue nas primeiras 48h pós-transplante da variante da TTR sem sintomatologia descrita inicialmente <sup>(50-52)</sup>. No entanto, num follow-up de 12 anos, existe a referência, à necessidade de 2 retransplantes de recipientes de fígado dominó, por terem desenvolvido sintomatologia PAF <sup>(53)</sup> e a referência a 5 outros casos em que se encontraram já depósitos subcutâneos de TTR <sup>(54)</sup>.

Até Dezembro 2009, foram efectuados 894 transplantes sequenciais em todo o mundo dos quais 457 foram efectuados em Portugal, 135 em França, 56 na Suécia, 44 na Alemanha, 43 em Espanha e os restantes divididos pelos restantes centros de transplantação <sup>(49)</sup>. As taxas de sobrevida apresentadas foram de 91,8% a um ano e de 88,4% a 5 anos <sup>(6)</sup>.

A combinação das técnicas de transplante dominó, tratamento de escolha nos doentes PAF <sup>(55)</sup> e split (utilização de um fígado dador para dois receptores) permitiu já a realização de 3 transplantes embora em teoria possa permitir até 6 transplantes <sup>(56)</sup>. A associação destas duas estratégias (transplante dominó e split) ao transplante de dador vivo é uma exploração óptima da oferta e partilha de órgãos e um excelente contributo para a *pool* de órgãos, dada a escassez para transplante <sup>(48, 57, 58)</sup>.

Os índices de prognóstico e priorização em lista activa para transplante são definidos baseados essencialmente em três factores: os índices MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) e Child-Pugh <sup>(59, 60)</sup>; o polineuropathy disability scoring system (score PND) e o índice de massa corporal modificado ( $IMCm = IMC \times Albumina \text{ sérica em g/L}$ ).

Os índices MELD e Child-Pugh <sup>(59, 60)</sup> têm aplicação apenas em doentes candidatos a transplante hepático sem ser por PAF. Para os doentes PAF foi proposto um índice de MELD modificado <sup>(6)</sup>, em que cada doente PAF receberia um índice MELD inicial equivalente a 15% do risco de mortalidade a 3 meses e que aumentava gradualmente 10% a cada 3 meses <sup>(6)</sup>.

O *score* PND, classifica os doentes em 5 níveis de incapacidade: I- alterações sensoriais mas marcha preservada; II- alterações na marcha mas sem necessidade de qualquer auxiliar de marcha; IIIA- marcha com um auxiliar de marcha; IIIB- marcha com 2 auxiliares de marcha; IV- paciente acamado ou em cadeira de rodas <sup>(9, 40)</sup>.

Para prognóstico e priorização em lista activa para transplante, adicionalmente ao índice MELD modificado, o candidato deveria estar classificado no *score* PND < IIIB com um índice de massa corporal modificado ( $IMCm$ ) > 700. Segundo alguns autores, pacientes com  $IMCm < 600$  não deveriam ser propostos para transplante <sup>(40)</sup>.

Um baixo  $IMCm$ , um maior tempo de duração da doença com sinais de doença cardíaca e autonómica graves (por exemplo incontinência urinária e hipotensão postural) e neuropatia grave são sinais de pior prognóstico para o transplante de fígado destes doentes e por vezes razões clínicas para não transplantar <sup>(13, 15, 30, 61-64)</sup>.

Na presença de envolvimento cardíaco significativo (espessura da parede do VE > 12 mm; FE < 40%; classe II da NYHA; disritmias e/ou cardiomiopatia) seria recomendável o transplante simultâneo de coração e fígado <sup>(6)</sup>. Na presença de



neuropatia grave e/ou incontinência urinária o transplante pode, segundo alguns autores não ser recomendado <sup>(63)</sup>.

A sobrevida pós-transplante hepático nos doentes PAF que está também relacionada com a condição pré-transplante e com a qualidade do enxerto é agora de cerca de 90% aos 5 anos <sup>(30)</sup> e de 75% a 10 anos <sup>(53)</sup> sendo que a principal causa de morte pós-transplante está relacionada principalmente com complicações cardíacas (24%), septicemia (23%), complicações do fígado (14%) e morte peri-operatória (3%) <sup>(10, 49)</sup>.

A doença cerebrovascular e cardiovascular parece ser também responsável, segundo alguns autores <sup>(65)</sup>, pela morte prematura destes pacientes quando comparados com a população saudável. A preocupação com o futuro ainda mais otimizado da transplantação passa por isso, ainda, pela importância da medicação imunossupressora e seus efeitos colaterais e pela qualidade de vida do receptor <sup>(66)</sup>.

O transplante hepático é presentemente a única terapêutica não experimental conhecida com efeitos positivos no desacelerar ou mesmo parar da evolução da doença. No entanto, os melhores resultados verificam-se em indivíduos mais jovens e com menos tempo de duração da expressão da doença <sup>(3, 5, 12, 29, 67-71)</sup>. Pelo contrário, o que se verifica nos transplantes hepáticos por outras causas que não PAF, quanto menos afectados estiverem na altura do transplante menores os benefícios obtidos ou seja, os pacientes (não PAF) com pior prognóstico sem transplante, são os que mais beneficiam do transplante <sup>(65)</sup>.

Os melhores resultados observam-se também em muitos dos aspectos nos primeiros 12 meses, sendo que após este período não há, segundo alguns estudos, qualquer melhoria <sup>(68)</sup>, o que no caso da PAF é já por si só extremamente importante.

Alguns autores associam também as melhorias observadas no pós-transplante a extensos programas de reabilitação efectuados por estes doentes <sup>(70)</sup>.

Embora se verifique a diminuição da TTR mutada a nível visceral <sup>(72)</sup> e sanguíneo <sup>(63, 73, 74)</sup>, ela permanece a nível do líquido cefalorraquidiano e no olho sendo responsável pelo agravamento futuro da sintomatologia referida ao compartimento ocular nomeadamente a opacidade vítrea <sup>(12, 75)</sup>. A nível do sistema nervoso central não existem referências a qualquer complicação <sup>(75)</sup>.

Uma sensação de bem-estar, aumento de peso, com aumento do índice de massa corporal e aumento do IMCm são frequentemente referidos <sup>(68, 76)</sup>. Porém, estas afirmações não são sempre avaliadas de forma objectiva, provavelmente devido aos diferentes métodos de avaliação e aos diferentes critérios de selecção dos doentes <sup>(12)</sup>.

A componente autonómica (diarreias, hipotensão ortostática, bexiga neurogénica) parece ter evolução positiva precoce associada à regeneração das pequenas fibras não mielinicas dos nervos periféricos <sup>(63, 68, 70, 76)</sup> contrariamente à regeneração das fibras mielinicas de regeneração mais lenta. A melhoria da hipotensão ortostática pode dever-se à medicação imunossupressora <sup>(68)</sup>. Vários estudos referem a ausência de resultados positivos do transplante nas alterações cardíacas <sup>(32, 68, 75, 76)</sup>.

A sensibilidade parece aumentar, no sentido inverso à progressão da perda de sensibilidade especialmente nos primeiros 12 meses pós-transplante, após o que se mantém inalterada <sup>(68)</sup>.

As melhorias a nível da *força muscular* não são consensuais. Alguns estudos referem melhoria da força muscular dos membros inferiores <sup>(73, 76, 77)</sup> enquanto outros referem não se observar qualquer alteração <sup>(63, 68)</sup>.

Os resultados *electromiográficos* (EMG) mostram a não evolução da degeneração nervosa <sup>(71, 73)</sup>, o que parece ser um sinal de estabilização da doença. Alguns casos reportam melhoria na condução nervosa e aumento no número de pequenas fibras mielinicas <sup>(74)</sup> ou diminuição da perda de fibras nervosas quando comparados com doentes PAF não transplantados <sup>(63)</sup>. As alterações positivas observadas com o EMG parecem ter evolução mais lenta e com resultados a mais longo prazo do que as restantes alterações observadas <sup>(78)</sup>.

A dor neuropática referida por muitos doentes parece regredir no pós-transplante contribuindo para a melhoria da qualidade de vida destes doentes <sup>(77)</sup>.

Os estados *depressivos* que muitos doentes apresentavam no pré-transplante melhoraram ou foram abolidos <sup>(73)</sup>, apresentando *scores* idênticos aos da população normal <sup>(79)</sup>. Estes resultados para alguns autores parecem ser justificados pela diferente forma de percepcionar a ansiedade e depressão após ter sobrevivido a uma doença potencialmente letal <sup>(79)</sup>.

Os resultados globais do transplante hepático parecem ser positivos com melhoria de muitas das componentes clínicas da doença, mas são de mais difícil observação na impotência sexual e nas diarreias <sup>(3, 5, 12, 30, 63, 67, 71)</sup>.

Quando se comparam os resultados de avaliação da componente sensorial, motora, *electromiográfica*, autonómica, gastrointestinal, IMCm, etc., os resultados apontam no geral para uma estabilização da progressão da doença em doentes transplantados contrariamente aos doentes não transplantados cuja progressão continua inexorável <sup>(68, 80)</sup>.

A capacidade individual de cada paciente para mobilizar a substância amiloide a nível visceral associado ao *turnover* lento da amiloide influenciará os resultados globais do transplante <sup>(72, 76)</sup>.

A taxa e limites de recuperação na função neurológica parecem depender também do tempo de evolução da doença antes do transplante <sup>(77, 81)</sup> com uma relação inversa entre o tempo de duração da doença e resultados positivos pós-transplante.

A transplantação de órgãos é presentemente uma técnica cirúrgica relativamente frequente cujos excelentes resultados na sobrevida dos doentes se ficam a dever ao avanço das técnicas de preservação de órgãos e técnicas cirúrgicas, mas também ao aparecimento e melhor manuseio de medicação imunossupressora <sup>(66, 82)</sup>.

À medida que aumenta a sobrevida destes doentes surgem também as complicações cardiovasculares como principal causa de morte nos doentes transplantados <sup>(83)</sup> pelo que se torna fundamental o desenvolvimento de estratégias de modificação dos factores de risco cardiovascular <sup>(82)</sup>.

Especificamente para a PAF, a FAPWTR <sup>(49)</sup> refere que cerca de 24% das mortes pós-operatórias estão relacionadas com causas cardíacas.

A medicação imunossupressora usualmente administrada inclui essencialmente corticosteroides (ex: Prednisolona), inibidores da calcineurina (Ciclosporina ou Tacrolimus) e antimetabolitos (Azathioprina e Micofenolato de Mofetil ou MMF) <sup>(84-86)</sup> com diferentes efeitos adversos conhecidos (quadro II).

A obesidade, dislipidémia, hipertensão, diabetes, síndrome metabólica, osteoporose, sarcopénia e dores musculares induzidas pelos esteroides <sup>(82, 86-88)</sup> são os principais

problemas clínicos associados à medicação imunossupressora ou facilitados por ela e que interferem na mortalidade e morbidade e consequentemente na qualidade de vida e sobrevivência destes doentes <sup>(88)</sup>.

Quadro II - Efeitos adversos da terapêutica imunossupressora (adaptado de (84-86))

	<i>Prednisolona</i>	<i>Cyclosporina</i>	<i>Tacrolimus</i>	<i>Azathioprina</i>	<i>Micofenolato de Mofetil (MMF)</i>	<i>Sirolimus</i>
Leukopenia				S	S	S
Anemia				S	S	S
Trombocitopenia				S	S	S
Nefrotoxicidade		S	S			
Diabetes	S	S	S			
Hipertensão	S	S	S			
Hiperkalemia		S	S			
Hipomagnesemia		S	S			
Neurotoxicidade	S	S	S			
Gastrointestinal					S	
Pancreatite				S		
Hepatotoxicidade				S		
Hiperlipidemia	S	S	S			S
Hiperglicemia	S	S	S			
Hiperplasia gengival		S	S			

Cerca de 41% dos receptores de fígado tornam-se *obesos* no primeiro ano pós-transplante e cerca de 70% apresentam excesso de peso ou obesidade cerca de 3 anos após o transplante <sup>(88, 89)</sup> presumivelmente devido aos esteroides e à escolha do inibidor da calcineurina, incluídos nos protocolos de imunossupressão <sup>(88)</sup>. O excesso de peso pós-transplante é também mais elevado em pacientes com níveis baixos ou nulos de actividade física, doadores com elevado índice de massa corporal (IMC) e em pacientes casados <sup>(89)</sup>.

A *dislipidémia* (hipercolesterolémia, hipertrigliceridémia, e baixos níveis de HDL) é relativamente comum no pós-transplante. Cerca de metade dos doentes transplantados apresentam-na, o que contribuirá para um aumento do risco cardiovascular quanto mais elevado e mais prolongado for o tempo de imunossupressão. Os factores de risco para a dislipidemia parecem estar relacionados com a medicação imunossupressora, em particular os esteroides, os inibidores da calcineurina (Tacrolimus e Cyclosporina) e o Sirolimus<sup>(82, 88, 89)</sup>.

A *hipertensão* parece afectar entre 40% a 80% dos indivíduos transplantados poucos meses após o transplante, presumivelmente por aumento da volémia e vasoconstrição das arteriolas renais aferentes. Os factores de risco associados parecem ser a terapêutica imunossupressora (esteroides e inibidores da calcineurina) associada à obesidade e à síndrome plurimetabólico complicada pela nefropatia eventualmente associada também à nefrotoxicidade induzida pelos imunossupressores<sup>(82, 88)</sup>.

A *diabetes* e a resistência à insulina pós-transplante são referenciadas em cerca de 10%-40% dos pacientes transplantados, embora seja mais comum quando o transplante hepático se realizou em consequência de infecção pelo vírus da hepatite C<sup>(88, 89)</sup>. Os factores de risco associados ao desenvolvimento de diabetes pós-transplante estão relacionados com o aumento de peso e com a terapêutica imunossupressora com corticoesteroides e inibidores da calcineurina particularmente o Tacrolimus<sup>(88)</sup>, resultando numa maior susceptibilidade a infecções e complicações cardiovasculares com significativa morbilidade e mortalidade e grande impacto na qualidade de vida dos doentes<sup>(82, 88)</sup>.

A *síndrome metabólica* como associação de excesso de peso ou obesidade, dislipidémia, resistência à insulina e hipertensão arterial (pelo menos três destes factores)<sup>(89)</sup>, parece estar presente em muitos dos indivíduos transplantados (não

PAF) embora não existam valores exactos para a sua prevalência. Com a cada vez maior sobrevivência pós-transplante a morbilidade e mortalidade cardiovascular estão também aumentadas <sup>(82, 88)</sup>.

A *osteoporose* é comum entre os indivíduos transplantados particularmente quando associada a osteopénia pré-transplante. A perda óssea parece ser mais elevada nos primeiros 3 a 6 meses pós-transplante <sup>(82)</sup>. No pós-transplante agrava-se devido à imobilidade pré-transplante e pós-transplante e à medicação imunossupressora essencialmente os corticoesteroides e em menor grau os inibidores da calcineurina <sup>(86)</sup>. As fracturas osteoporóticas pós-transplante parecem afectar cerca de 30% dos indivíduos entre 3 a 6 meses pós-transplante, particularmente as fracturas de compressão a nível lombar <sup>(88)</sup>, com impacto a nível da qualidade de vida e da mobilidade por vezes retardando a completa reabilitação do indivíduo e a sua reintegração nas actividades profissionais, sociais, ou outras. A avaliação da densidade óssea deve ser feita no pré-transplante e cerca de 1 ano pós-transplante, na ausência de fracturas, caso em que deve ser feita, independentemente do tempo pós-transplante <sup>(88)</sup>.

A *fadiga* referida pela maioria dos indivíduos submetidos a transplante hepático pode ser também indirectamente causada pela medicação imunossupressora <sup>(79)</sup> e consequência da miopatia induzida pelos corticoesteroides <sup>(90)</sup> com diminuição da produção de força <sup>(90, 91)</sup> conduzindo assim à fadiga. No entanto, não são conhecidos dados objectivos sobre a percepção da fadiga especificamente para a população PAF.

A mortalidade por doença cardiovascular é aproximadamente seis vezes mais elevada em indivíduos submetidos a transplantação comparativamente a indivíduos não transplantados <sup>(87)</sup>.

Os indivíduos candidatos a transplante hepático parecem ter baixa prevalência de risco cardiovascular, tendência que se inverte no pós-transplante e que pode ser devida à medicação imunossupressora, às possíveis alterações no metabolismo lipídico induzidas pelo novo fígado e/ou às alterações nos padrões alimentares destes pacientes com maior ingestão nutricional e aumento de peso <sup>(82)</sup>. Devido a estas alterações, à medida que a sobrevivência pós-transplante aumenta também aumentará a prevalência das complicações pós-transplante acima referidas.

Urge não só a melhor compreensão dos mecanismos implícitos nas complicações pós-transplante, mas sobretudo, a sua melhor gestão do ponto de vista económico, científico e clínico. Para isto será eventualmente necessário tratar a rejeição do órgão, evitando e tratando as consequências dos imunossupressores já anteriormente referidas, melhorando a função renal e sobretudo, encontrando estratégias para melhorar os estilos de vida pós-transplante principalmente nutricionais, de exercício físico regular e com cessação tabágica <sup>(82, 88, 89)</sup> de modo a que os doentes transplantados tenham uma esperança de vida idêntica à da população não transplantada <sup>(92)</sup>.

O sucesso do transplante hepático começou inicialmente por ser associado à taxa de sobrevivência dos pacientes transplantados. À medida que a sobrevivência dos doentes aumentou por via dos diferentes factores associados (qualidade da técnica cirúrgica, medicação imunossupressora, qualidade do enxerto, etc.) aumentou a preocupação com a gestão do transplantado a longo prazo <sup>(93)</sup> e da sua qualidade de



vida <sup>(94)</sup> como uma forma mais global de avaliação de resultados <sup>(95)</sup> que poderão também ser utilizados para melhorar ainda mais os resultados obtidos, para providenciar feed-back's dos programas de transplantação e providenciar mais e melhor informação sobre os resultados da transplantação ao próprio paciente, aos seus familiares e às entidades financeiramente envolvidas <sup>(95)</sup>. A avaliação da qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS) dos indivíduos transplantados parece traduzir o seu grau de adaptação ao pós-transplante <sup>(96)</sup>, sendo que muitos estudos referem que a QVRS é percebida como bastante deteriorada, ou apresenta valores bastante inferiores, quando comparada com a população geral <sup>(93, 97)</sup>, mas que melhora após o transplante <sup>(93, 96-104)</sup> especialmente no domínio físico <sup>(96, 98)</sup>. A melhoria da QVRS embora presente não parece ser consensual. Segundo alguns estudos <sup>(97)</sup>, esta melhoria referida parece estabilizar até um ano pós-transplante diminuindo a partir de um ano, embora noutros estudos se verifiquem melhores resultados na QVRS entre um e dois anos pós-transplante diminuindo após este tempo <sup>(103)</sup>. A actividade física mostrou estar positivamente associada à melhoria da qualidade de vida <sup>(105, 106)</sup> independentemente de outras condições clínicas associadas. No pré-transplante os pacientes apresentam sintomas da doença hepática que lhes podem limitar a sua participação nas actividades da vida diária e a fadiga pode ser um sintoma frequente, pelo que o aconselhamento nutricional e a manutenção de um programa de exercício físico pré-transplante é recomendado <sup>(98)</sup>. A fadiga parece estar negativamente associada à QVRS <sup>(107-109)</sup>. À medida que a saúde física e emocional se degrada também a sua participação social se torna cada vez mais limitada. Nos primeiros 6 meses pós-transplante, os pacientes sentem uma sensação de renascer <sup>(98)</sup> o que pode também ajudar à melhoria da qualidade de vida percebida em maior grau nesta fase, estabilizando por volta de 1 ano pós-transplante também associado à

estabilização clínica que se verifica em média neste momento. No entanto, a percepção de QVRS, parece ser negativamente influenciada pelas possíveis complicações pós-cirúrgicas, pelos efeitos colaterais da medicação imunossupressora <sup>(98)</sup> pelo estadio de evolução da doença no pré-transplante (especialmente em doentes PAF) <sup>(69)</sup> e pelo facto de ter sido ou não submetido a retransplante <sup>(99)</sup>. Apesar de tudo, a condição clínica pré-transplante não mostrou noutros estudos (com doentes não PAF) qualquer relação com a qualidade de vida pós-transplante <sup>(110)</sup>. Por outro lado, melhores níveis de actividade física e de condição física (particularmente a nível cardiorrespiratório) parecem estar positivamente associados à QVRS <sup>(111, 112)</sup>. A manutenção do mesmo programa de educação e apoio existente no pré-transplante (estilos de vida, nutrição, actividade física, apoio social, etc.), mostrou-se ser de extrema importância <sup>(98, 105, 108, 111)</sup>. Segundo alguns estudos <sup>(113)</sup> a personalidade parece também interferir na percepção de qualidade de vida sendo que em indivíduos extrovertidos a percepção de qualidade de vida é mais elevada enquanto que maior mortalidade e taxas de rejeição mais elevadas se associavam a pior percepção de qualidade de vida em pacientes com personalidade tipo D (afectividade negativa, inibição social e fraca auto-estima).

### 3. ACTIVIDADE FÍSICA E APTIDÃO FÍSICA EM INDIVÍDUOS TRANSPLANTADOS

É sobejamente reconhecido que a actividade física regular e de intensidade moderada, tem efeitos benéficos a nível da saúde na melhoria da aptidão física (composição corporal, capacidade aeróbia, força e resistência muscular e flexibilidade) <sup>(114)</sup>, traduzidos frequentemente na diminuição de sintomas e de incapacidade nas actividades da vida diária <sup>(115)</sup>. De facto, o conhecimento acumulado sobre os efeitos do exercício físico permite utilizá-lo como uma das terapias de intervenção em muitas doenças crónicas <sup>(114-118)</sup>

A transplantação de órgãos é presentemente um procedimento cirúrgico efectuado como forma de salvar vidas em muitas situações de doença crónica terminal ou doenças metabólicas como o caso da PAF.

O número de indivíduos transplantados tem tendência a aumentar implicando também um melhor prognóstico a longo prazo. Enquanto a sobrevida destes doentes aumenta aparecem as complicações cardiovasculares como uma das principais causa de morte prematura <sup>(65)</sup> quando comparados com a população saudável. A manutenção de um estilo de vida activo torna-se assim fundamental não só para diminuir os problemas motores associados com a doença, mas também os riscos que envolvem a inactividade referida nestes doentes bem como outros factores de risco cardiovascular <sup>(43-45, 82)</sup>.

Torna-se assim necessário encontrar linhas orientadoras para a actividade física em indivíduos transplantados de fígado, orientações essas que façam também parte das actividades de vida diária destes indivíduos. Estas linhas orientadoras serão imprescindíveis não só para os próprios doentes que as procurarão, mas também para os profissionais de saúde envolvidos na reabilitação destes doentes <sup>(119)</sup>.

È fundamental conhecer a influência da actividade física em geral e do treino regular em particular nas diferentes componentes da aptidão física e eventuais alterações fisiológicas após a transplantação de órgãos. Existem alguns estudos sobre as respostas agudas e crónicas da actividade física bem como a relação entre níveis de actividade física e aptidão física em indivíduos submetidos a transplante de outros órgãos sólidos que não o fígado (coração, pulmão, rim) <sup>(90, 119-127)</sup>. Não existindo estudos sobre a influencia de programas de exercício físico em doentes submetidos a transplante hepático por PAF reportamo-nos aos estudos existentes em populações submetidas a transplante hepático devido a outras condições que não PAF (cirrose alcoólica, hepatite B ou C crónica, insuficiência hepática aguda, doença colestática ou autoimune, etc) <sup>(87, 128-130)</sup>. Estes estudos não são no entanto, suficientes para definir linhas orientadoras para o exercício nesta população específica. Por outro lado, o período pré transplante é um período de inactividade porque os doentes podem ser portadores de doenças extremamente fatigantes (ex. cirrose), com reduzida resistência muscular (ex. PAF), com diminuição do consumo máximo de oxigénio ou porque os doentes podem mesmo estar acamados durante longos períodos de tempo <sup>(119)</sup>.

Após a cirurgia não é suposto existir uma recuperação espontânea até porque as respostas fisiológicas ao exercício podem estar alteradas devido à completa deservação do órgão transplantado, à imunossupressão que para além de prevenir a

rejeição também tem consequências a nível da massa muscular, da massa óssea e do sistema cardiovascular alterando por isso a capacidade para a realização de exercício. Por último os episódios de rejeição crónica a que os órgãos possam estar sujeitos limitam a própria função do órgão especialmente durante o exercício <sup>(119)</sup>.

A avaliação do impacto do transplante hepático na aptidão física tem interessado diversos investigadores. Avaliações efectuadas em doentes (não PAF) em lista activa (pré-transplante) mostram já alterações em diferentes parâmetros da aptidão física quando comparados com a população saudável.

A força muscular encontra-se diminuída nestes pacientes <sup>(119, 131, 132)</sup>. São pacientes que referem uma menor percepção de qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS) especialmente no que se refere aos domínios da saúde física <sup>(132)</sup> e no geral apresentam desnutrição <sup>(119, 131, 133)</sup>.

A capacidade funcional avaliada através de testes máximos mostrou valores de consumo de oxigénio ( $VO_2$ ) mais baixos do que o estimado para a população saudável, positivamente correlacionáveis com a taxa de sobrevida pós-transplante <sup>(134)</sup> e com aparecimento precoce do limiar anaeróbio <sup>(132, 133)</sup> revelando assim dificuldades na execução das suas actividades da vida diária, ou mesmo necessitando de considerável assistência para as efectuar <sup>(131)</sup>.

A resistência ao exercício avaliada pelo número de metros percorridos no teste de 6 minutos de marcha (teste submáximo) apresentou também valores baixos <sup>(119, 131)</sup>. Estas limitações atenuam-se após o transplante hepático mas mantêm valores inferiores aos da população saudável <sup>(119, 135)</sup>.

No pós-transplante, a capacidade aeróbia ou capacidade para o exercício determinada quer através de testes máximos (CPXT) quer através de testes

submáximos (6MWT) apresenta valores cerca de 35% superiores aos valores encontrados no pré-transplante <sup>(136-138)</sup>, bem como a força muscular com aumentos até 80% sobre os valores pré-transplante <sup>(119, 139, 140)</sup>. A avaliação da composição corporal mostra elevação do peso, IMC e massa magra <sup>(141)</sup>, valores que apresentam elevação mais notória nos primeiros 6 meses pós-transplante <sup>(141)</sup>.

Os níveis de fadiga reportada diminuem no pós-transplante (embora não se conheçam dados sobre a fadiga referida em doentes PAF), bem como a qualidade de vida relacionada com a saúde que parece melhorar no período pós-transplante <sup>(102, 141)</sup>. No único estudo conhecido com doentes PAF sobre QVRS no pré e no pós-transplante, não se verificaram alterações entre estes dois momentos (pré vs pós-transplante) <sup>(142)</sup>.

Todas estas melhorias foram positivamente associadas aos níveis de actividade física <sup>(139, 141, 143, 144)</sup> mostrando que, em situações em que os indivíduos submetidos a transplante hepático apresentam boa condição física no pós-transplante, estes podem mesmo efectuar exercício físico de intensidade elevada de forma idêntica à população saudável inclusivamente tolerar a subida e exposição a altitudes elevadas <sup>(145, 146)</sup>, ou mesmo elevados níveis de competição <sup>(147, 148)</sup> permitindo também o retorno ao trabalho independentemente de limitações físicas <sup>(149)</sup>.

Estudos em doentes submetidos a transplante hepático analisando respostas fisiológicas a episódios de exercício agudo <sup>(145, 146, 150, 151)</sup> mostraram que a actividade física poderá ter outros efeitos positivos nos doentes transplantados. Nomeadamente, a manutenção de adequados fluxos sanguíneos a nível hepático <sup>(150, 151)</sup> bem como uma boa manutenção da homeostasia da glucose que apesar da deservação do fígado se encontra bem mantida durante o exercício <sup>(151)</sup>. Estes estudos parecem

mostrar que as recomendações de exercício no pós-transplante deveriam existir <sup>(150)</sup>, mesmo no pós-operatório imediato <sup>(152)</sup>.

São conhecidos apenas 4 estudos (quadro III) sobre o impacto de um programa de exercício físico na aptidão física de indivíduos submetidos a transplante hepático. Destes estudos <sup>(87, 128-130)</sup> apenas dois apresentaram grupo de controlo <sup>(129, 130)</sup> e nenhum deles incidiu em doentes portadores de PAF. Por estas razões, não foram esclarecedores acerca do verdadeiro impacto de um programa de exercício na aptidão física de doentes PAF submetidos a transplante hepático. Estudos efectuados sobre os efeitos do exercício físico em polineuropatias periféricas motoras e sensitivas e doenças neuromusculares (síndrome pós-poliomielite e doença de Duchenne) sugerem também que, sendo esta população muito sedentária e descondicionada, os programas de exercício deveriam ser estimulados por forma a diminuir as consequências funcionais tanto da inactividade, como da própria doença (principalmente a perda de força e massa muscular) <sup>(153, 154)</sup>. No caso específico das neuropatias periféricas, existem alguns estudos que mostraram os efeitos positivos do exercício físico no sistema nervoso periférico <sup>(155)</sup>, nomeadamente aumento da regeneração axonal, aumento da velocidade de condução e aumento da amplitude do potencial de acção muscular (motora e sensitiva). De facto os resultados de uma revisão sistemática da literatura sobre exercício em neuropatias periféricas <sup>(156)</sup> parece mostrar que o treino de resistência muscular pode aumentar a força muscular nos músculos afectados.

Quadro III – Estudos efectuados sobre os efeitos de programas de exercício físico em indivíduos submetidos a transplante hepático.

ARTIGO	POPULAÇÃO	AValiação	PROGRAMA	CONCLUSões
Beyer, N. et al. (1999) <sup>(128)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>23 homens (24-62 anos)</li> <li>15 mulheres (21-62 anos)</li> <li>Transplante hepático</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Força muscular isocinética extensores e flexores joelho</li> <li>CPXT</li> <li>Pregas cutâneas</li> <li>6MWT</li> <li>Testes funcionais</li> <li>Questionário Actividade físico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Início: 3 semanas pós-transplante - Exercício em pequenos grupos; exercício combinado, individualizado.</li> <li>Após alta (8 semanas) e até aos 6 meses</li> <li>Ambulatório; 1h; 2x/semana até 6 meses pós-transplante associado a exercícios domiciliários 2 a 3x/semana.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os níveis de capacidade aeróbia, força muscular e capacidade funcional, níveis de saúde auto-percebida, funcionalidade nas AVD e níveis de actividade melhoraram significativamente.</li> <li>Ficou a dúvida se estas melhorias se deveram à diminuição da fadiga e logo maior actividade ou ao impacto do programa de exercício físico.</li> <li>O Tx Hepático combinado com programa de exercícios pós-cirúrgico supervisionado melhora a condição física, força muscular e capacidade funcional.</li> </ul>
Surgit, O. et al. (2001) <sup>(87)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>12 transplantados de rim</li> <li>4 transplantados de fígado</li> <li>1 a 2 anos pós-transplantação.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CPXT(Prot. Bruce)</li> <li>Análise sanguíneas (linfócitos T e B; CD4+ e CD8+, IgG, IgA, IgM, etc)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>8 semanas de exercício aeróbio : 45 min de exercício supervisionado em bicicleta ergométrica; 3x/semana.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Referencia a percepção positiva de auto-estima, imagem corporal e bem-estar</li> <li>Aumento da resposta imune não causou disfunção do enxerto a curto prazo.</li> </ul>
Warburton, D. (2004) <sup>(130)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>8 transplantados de coração</li> <li>7 transplantados de rim</li> <li>3 transplantados de pulmão</li> <li>1 transplantado de fígado</li> <li>1 transplantado de coração e pulmão</li> <li>3 grupos: Tx coração; Tx outros órgãos e Não Tx</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Teste anaeróbio (Wingate)</li> <li>Teste aeróbio máximo (CPXT)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>10 semanas de exercício aeróbio (1,5h/dia; 2x/semana num barco tipo remoergómetro (dentro de água); 50% a 70% FCreserva; volume de treino de 8 a 10km/sessão (igual para todos os grupos).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grupo CT (Tx cardíaco) apresentou adaptações predominantemente centrais</li> <li>Grupo NCT (Tx outros órgãos) apresentou adaptações tanto centrais como periféricas</li> <li>CT não adquirem níveis de fitness aeróbio idênticos ao grupo NCT ou grupo Controlo (não Tx).</li> </ul>
Krasnoff, J.B. et al (2006) <sup>(129)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 meses pós-Tx</li> <li>119 Tx fígado ( 42H; 72M)</li> <li>Avaliação aos 2 , 6 e 12 meses.</li> <li>Pacientes divididos aleatoriamente em dois grupos após a 1ª avaliação: grupo Exercício e dieta (ExD) versus grupo “usual care” (UC)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CPXT</li> <li>Força muscular isocinética extensores do joelho</li> <li>Composição corporal (DEXA)</li> <li>SF-36</li> <li>Questionário dietético (Block 95)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aconselhamento personalizado sobre o programa domiciliário e sobre a modificação dietética fornecidos respectivamente por um fisiologista do exercício e por uma dietista.</li> <li>Follow-up quinzenal por telefone, correio, e-mail e/ou pessoalmente na clínica (revisão de comportamentos, do programa de exercício e nutricionais, novos objectivos e aconselhamento sobre as barreiras ao exercício).</li> <li>Exercício aeróbio (marcha, bicicleta); 3x/semana; 60-65% da FCmáx até 75-80% ou 13-15/20 na escala RPE de Borg</li> <li>Recomendações nutricionais baseadas no National Cholesterol Education Program.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Média de 18,6 contactos de aconselhamento por doente ao longo dos 10 meses de intervenção</li> <li>Aumento no VO2pico foi maior para grupo ExD do que para grupo UC e este aumento foi maior na 1ª parte do programa (até à avaliação do 6º mês).</li> <li>Maior aumento nos níveis de VO2pico esperados para a idade no grupo ExD</li> <li>Força muscular: Aumento em ambos os grupos.</li> <li>Composição corporal: Peso corporal total, massa magra, massa gorda e % massa gorda aumentou em todos os doentes e ao longo do programa sem diferenças significativas ao longo do tempo.</li> <li>Nutrição: Não foram encontradas diferenças significativas no total de calorias consumidas nem na % de calorias consumidas a partir de proteínas.</li> <li>A falta de exercício físico e má ingestão nutricional contribuem para a baixa aptidão física para o exercício e o aumento de peso após Tx.</li> <li>As modificações dos estilos de vida devem iniciar-se cedo após o Tx dado que o maior impacto acontece até aos 6 meses.</li> </ul>

Tx-Ttransplante; 6MWT – Teste 6 minutos de marcha; CPXT – Teste de resposta cardiorrespiratória aos exercícios; DEXA – Densitometria de duplo raio-X; FC – Frequência Cardíaca; VO2 – consumo de oxigénio; H – Homem; M – Mulher;



### 3.1. Contexto de aplicação dos programas de exercício – Programas supervisionados versus programas domiciliários (*home-based*).

Todos os estudos efectuados em indivíduos submetidos a transplante hepático que analisaram as respostas fisiológicas a episódios agudos de exercício <sup>(145, 146, 150, 151)</sup> foram efectuados em contexto laboratorial e supervisionados. Dos quatro estudos que estudaram as respostas fisiológicas ao exercício em programas de duração de 8 semanas <sup>(87)</sup>, 10 semanas <sup>(157)</sup>, 24 semanas <sup>(128)</sup> ou 1 ano <sup>(129)</sup> apenas o estudo de Krasnoff e col. <sup>(129)</sup> foi efectuado em contexto domiciliário ou *home-based*. No entanto neste último estudo a componente de actividade física apenas incluía exercício aeróbio (marcha ou bicicleta) (quadro III).

Os programas de actividade física “*home-based*” ou domiciliários podem ser definidos como actividade física que é feita em local informal, flexível, usualmente em casa dos indivíduos. Frequentemente este tipo de programas pode ser iniciado pelo próprio doente e pode não requerer autorização médica. O contacto com profissionais de saúde pode ser mínimo ou inexistente <sup>(158)</sup>.

No outro extremo, os programas supervisionados são formais, menos flexíveis, decorrem em determinado período de tempo e determinada altura do dia, em instalações próprias (hospitais, clínicas, ginásios, health-club's). Autorização médica e referenciação clínica são um pré-requisito e a supervisão por profissionais de saúde é frequente e regular. Os programas são modificados e prescritos de forma individualizada <sup>(158)</sup>.

Os programas de intervenção domiciliária ou *Home-based* têm sido aplicados em diferentes populações-alvo. Populações idosas <sup>(159, 160)</sup>, doenças cardiovasculares, pulmonares, neurológicas e neuromusculares <sup>(161-164)</sup>, doentes submetidos a transplante cardíaco <sup>(165)</sup> ou a transplante de células estaminais e tratamentos oncológicos <sup>(166, 167)</sup>, cirurgia da anca <sup>(168)</sup> e diabetes tipo 2 <sup>(169, 170)</sup>. Muitas outras condições clínicas e populações específicas parecem obter benefícios com o exercício em contexto domiciliário <sup>(171-175)</sup>. Todos os estudos têm demonstrado melhoria de diferentes parâmetros funcionais, de qualidade de vida e de fadiga, quando comparados com grupos que não se exercitam. Quando se comparam grupos de exercício em contexto domiciliário (*home-based*) com grupos de exercício supervisionado e em contexto não domiciliário, os resultados parecem não ser tão claros <sup>(158)</sup>. No entanto, na maior parte dos estudos mais recentes os resultados obtidos em programas *home-based* parecem não diferir substancialmente dos resultados obtidos com programas de exercício presencial (quadro IV).

As razões apontadas para a implementação preferencial desta tipologia de intervenção na área do exercício físico e dos estilos de vida activos prendem-se com diferentes razões. Desde razões financeiras ou de localização geográfica ou dificuldades de deslocação, que podem dificultar ou impedir o acesso a equipamento adequado e profissionais devidamente habilitados, geralmente presentes em hospitais, centros de reabilitação, ginásios ou health-club's <sup>(159, 164, 165, 176)</sup>. Outra razão apontada por outros autores parece ser o receio de alguns pacientes de se exercitarem em grupo, ou sentirem-se intimidados por se exercitarem junto de outros indivíduos mais novos ou sem limitações ou com melhor desempenho funcional <sup>(159)</sup>. Estes factores poderão dificultar ou impedir a participação e adesão a programas de exercício que reconhecidamente poderão contribuir para manter a melhor condição física possível.

Os programas de cariz domiciliário ou *home-based* são assim de fácil realização, acessíveis e são de menor dispêndio financeiro não só para os pacientes que os utilizam como para as instituições envolvidas <sup>(165, 168)</sup>. Permitem ao paciente uma maior flexibilidade de horário, envolvimento e suporte familiar e menor número de deslocações <sup>(167)</sup>, conferindo aos programas domiciliários níveis de adesão superiores aos dos programas de exercício presencial <sup>(158)</sup>. No entanto, o sucesso destes programas envolve sempre, numa primeira fase, a educação do paciente para o tipo de exercício a efectuar e a segurança do mesmo <sup>(167)</sup> e depois a presença de feed-back's para obter o máximo de adesão a um programa de exercício que em última análise será auto-dirigido ou controlado pelo próprio paciente no local que ele escolhe ou seja, o seu domicílio. De acordo com um estudo de revisão <sup>(177)</sup>, as intervenções em promoção da actividade física que se iniciam com o apoio técnico e supervisão de profissionais sobre a forma como iniciar um programa de exercícios e que depois providenciam suporte podem ser mais eficazes na aquisição ou retoma da actividade física regular.

Diferentes equipamentos foram também utilizados nos diferentes programas utilizados nestes estudos.

Desde tubos elásticos (*Theratubing*®) <sup>(159)</sup> de diferentes resistências, bandas elásticas (*Theraband*® ou *Dynaband*®) de diferentes resistências <sup>(162, 168, 178)</sup>, alteres, peso do corpo ou resistências improvisadas <sup>(169)</sup>, até qualquer outro tipo de actividade física motivante para o indivíduo <sup>(166)</sup>. Desde que aumente a quantidade de exercício realizado, são excelentes formas de executar um programa de exercício físico com o objectivo de melhorar a condição física e a qualidade de vida dos pacientes.

Embora se conheçam dois estudos de características domiciliárias sobre os efeitos do exercício em doentes com neuropatias periféricas motoras e sensitivas <sup>(179, 180)</sup>, não temos conhecimento da existência de programas de exercício de cariz domiciliário direccionados para indivíduos portadores de PAF, submetidos ou não a transplante hepático. O único estudo conhecido, com indivíduos submetidos a transplante hepático (não PAF) apenas incluiu no seu programa de exercício a marcha e o cicloergómetro <sup>(129)</sup>.

Por outro lado, a localização geográfica da maioria dos participantes PAF deste estudo associado à imunossupressão que dificulta a deslocação e permanência destes doentes em locais muito frequentados como os ginásios, health-clubs, hospitais ou centros de reabilitação durante os primeiros 6 a 12 meses pós-transplante podem ser causa de não frequência ou não adesão a um programa de exercício físico supervisionado.

Assim, a escolha por um programa de intervenção que comportasse também uma vertente de cariz domiciliário apresentava todas as justificações.

Quadro IV – Alguns estudos sobre programas de intervenção com exercício físico *Home-Based*

Estudo	População	Duração do Programa	Equipamentos no H-B	Feed-back's	Resultados
Mikesky, A. et al (1994) <sup>(159)</sup>	Adultos >65 anos Grupo exercício e Não-exercício	12 semanas; 3x/semana; 2 séries de cada exercício progressivamente até 3 séries até à 12ª semana	<i>Theratubing</i> ® com 5 Resistências Livro de exercícios; 12 Exercícios de fortalecimento	1 vez / semana sessão de exercício supervisionado	Aumento da força isocinética concêntrica e excêntrica dos flexores e extensores dos joelhos, mas com significância para a força excêntrica.
Lindeman, E. et al. (1995) <sup>(180)</sup>	Adultos entre 16 e 60 anos 33 distrofias miotónicas 29 Neuropatias hereditárias motoras e sensitivas	24 semanas; 3x/semana; 30 min; músculos proximais 8 semanas a 60% da 1-RM (25 rep) 8 semanas a 70% da 1-RM (15 rep) 8 semanas a 80% da 1-RM (10 rep)	Bandas de pesos fixas com velcro	Registo diário sobre exercício efectuado Visitas dos fisioterapeutas para verificar adesão e execução Avaliações a cada 8 semanas	Aumento moderado da força nos indivíduos com neuropatia hereditária motora e sensitiva, mas em menor grau que programas de treino semelhantes com indivíduos saudáveis.
Wright, N. et al. (1996) <sup>(179)</sup>	4 H e 4M (36,6±8,0 anos) 2 Neuropatia hereditária motora e sensitiva; 5 distrofias miotónicas; 1 síndrome das cinturas	12 semanas de treino; marcha 15 a 30 min diários; 3 a 4x/semana; 50 a 60% da FCreserva.	Cardiofrequencímetro individual	Registo diário do tempo de marcha efectuada, percepção do esforço, níveis de fadiga e estado de espírito.	Aumento na capacidade de trabalho (power output), capacidade aeróbia e outras variáveis cardiovasculares. ,
Ruhland, J. Et al (1997) <sup>(162)</sup>	Neuropatias periféricas crónicas; idades entre 23 e 84 anos (9M; 19H) Grupo controlo e exercício.	6 semanas; diário; 60% a 70% da Fcmáx calculado pelo 220-idade ou 13, 14 na escala de Borg.	Exercícios com <i>Thera-Band</i> ® (10 rep.), ou com a resistência do próprio corpo, alongamentos (3 a 5 rep) e treino aeróbio (vários exercícios).	Solicitado um diário da actividade física que foi recolhido no final. <i>Feed-back</i> telefónico no final da 1ª semana e durante a 5ª semana.	Melhoria na força muscular; melhoria na componente física (funcionalidade/AVD, etc) da escala SF-36.
Wilson, R.W. (2005) <sup>(166)</sup>	17 Indivíduos submetidos a transplante de células estaminais ou de medula há menos de 6 meses. Grupo home-based único	12 semanas, 3 vezes por semana durante 20 -40 min contínuos na actividade preferida.	40-60% da FCres prevista para a idade. Exercício aeróbio escolhido pelo doente (marcha, bicicleta, natação, bandas elásticas, etc	Telefone semanal e diários de exercício realizado.	84% adesão. Melhoria estatística e clínica da capacidade aeróbia. Melhoria na sub-escala da função física e desempenho físico do SF-36. Diminuição da severidade da fadiga.
Dawes, H. Et al (2006) <sup>(161)</sup>	20 adultos com doenças neuromusculares, 18-81 anos de idade. Gr exercício e gr. Controlo.	8 semanas, dias alternados.	Marcha (20') até nível moderado na CR10 de Borg e exercícios resistência (peso corporal ou gravidade) (até atingir 2,5' de duração cada)	Pedómetros; diários de actividade; handout's detalhados dos exercícios. No dia do início e semanalmente, contacto telefónico	Diferenças na força muscular. Sem resultados entre Gr controlo e Gr Exercício quanto à marcha, deficit's, mobilidade ou fadiga.

Quadro IV (cont.)

Estudo	População	Duração	Equipamentos no H-B	Feed-back's	Resultados
Carmeli, E. Et al (2006) <sup>(168)</sup>	55 indivíduos submetidos a cirurgia da anca (redução e fixação interna) há mais de 2 semanas.	14 semanas; 3 vezes por semana; 42 sessões de 50 min cada	Conjunto de exercícios específicos e conjunto de Thera-Band®, pesos livres e bolas	Demonstração prévia de cada exercício, telefonemas quinzenais por telefone e visitas mensais. Registo de problemas e dificuldades	Ambos os programas conduziram a melhorias na qualidade de vida relacionada com a saúde. No entanto no programa supervisionado as melhorias obtidas foram maiores.
Karapolat, H. Et al (2007) <sup>(181)</sup>	38 indivíduos (42,5±13,6 anos) submetidos a Tx de coração há mais de um ano Grupo exercício no hospital e grupo home-based..	8 semanas, 3 vezes por semana, duração aproximada de 1,5h.	Programa combinado individualizado, 60% a 70% do VO2máx ou 13-15 na RPE Borg e pesos entre 250 e 500g, marcha.	N/R	Melhoria no VO2 pico para o grupo hospital mas não Home-based. Sem diferenças na qualidade de vida (SF-36).
Dracup, K. et al (2007) <sup>(176)</sup>	173 pacientes entre os 18 e os 80 anos com insuficiência cardíaca. Grupo exercício home-based e gr controlo.	6 meses com follow-up até 12 meses.	Treino combinado (4 vezes por semana 45' por sessão treino aeróbio e restantes dia resistência muscular). Pesos, pedômetros	Visitas semanais na 1ª quinzena e depois visitas mensais. Registos de actividade (marcha) efectuada.	Não se verificaram melhorias no gr de exercício comparado com o gr controlo no que respeita à capacidade funcional, qualidade de vida e estado psicológico. No entanto, o gr exercício reduziu o nº de reinternamentos comparado com o gr controlo.
Payne, W. et al (2008) <sup>(169)</sup>	122 Indivíduos (52,6±8,6 anos) com factores de risco para diabetes tipo 2. Grupo ginásio e grupo home-based.	12 meses de duração (6 semanas de programa de educação; 12 semanas de programa de treino de resistência no ginásio ou no domicílio; 34 semanas de programa de manutenção)	Peso corporal e pesos de objectos do domicílio. Nas semanas 13 a 18 introduzidas TheraBand® e bola suíça.	Por telefone na semana 8 (fisioterapeuta), 10 (dietista) e 15 (psicólogo) e entrevista de 2h na semana 12.	Diminuição de factores de risco associados à diabetes; Resultados não diferem significativamente entre home-based ou ginásio. Grupo ginásio diminuiu níveis de pressão arterial sistólica.
Wu, Y-T. et al (2008) <sup>(165)</sup>	37 Indivíduos submetidos a transplante cardíaco há mais de 1 ano. Grupo exercício (60,6±6,2 anos) e grupo controlo (51,6±12,8 anos).	8 semanas, 3 vezes por semana.	Treino funcional e marcha aeróbia ou cicloergómetro (RPE 12-13)	1 sessão presencial semanal ou quinzenal	Melhoria na força e resistência muscular, carga de trabalho e domínio físico da qualidade de vida
Shelton, M. et al (2009) <sup>(167)</sup>	53 pacientes >18 anos, submetidos a transplante de células estaminais há menos de 6 meses. Grupo exercício supervisionado e grupo exercício auto-dirigido ou home-based	4 semanas, 3 vezes por semana. Exercícios aeróbios e de fortalecimento.	Marcha (aumento progressivo até 30 min) e bandas elásticas de diferentes resistências (1-3 séries de 10-15 rep.)	1 sessão de educação sobre o programa de exercício antes do início, folhetos explicativos e demonstrativos dos exercícios a efectuar.	Melhorias no 6mwt e níveis de fadiga em ambos os grupos mas não noutros parâmetros avaliados. Os resultados mostram idênticos benefícios em qualquer das tipologias escolhidas (presencial ou home-based).

Quadro IV (cont.)

Estudo	População	Duração	Equipamentos no H-B	Feed-Back's	Resultados
Cheung, N.W. et al (2009) <sup>(178)</sup>	37 indivíduos sedentários com diabetes tipo 2. Grupo exercício e grupo controlo	16 semanas, 5 vezes / semana	Bandas elásticas Dynaband® + folheto de instruções (2 séries de 12 rep.), 7 exercícios, 30 min.	5 sessões supervisionadas: quinzenal no 1º mês e mensal nos restantes 3 meses. Diário de exercício	Sujeitos do grupo HB não têm melhores resultados que grupo de controlo. Programa HB não melhorou controlo glicémico, medidas antropométricas ou de capacidade funcional em indivíduos com diabetes tipo 2.
Encarnação et al (2009) <sup>(182)</sup>	14 indivíduos (3M e 11H) com arteriopatia periférica e claudicação intermitente	8 semanas	Pedómetros Caminhada diária até à dor + exercícios para músculos das pernas)	1 sessão semanal para registo dos valores do pedómetro, entrega de folhas de registo, correcção dos exercícios e dúvidas	Aumento na distancia percorrida Aumento do nº de repetições das flexões plantares realizadas Aumento do nº passos diários
Karapolat, H. Et al (2009) <sup>(163)</sup>	32 indivíduos (45±14 anos) em programa hospitalar ambulatório + 36 indivíduos (44±11 anos) em home-based. Insuficiência cardíaca.	8 semanas; 3 vezes por semana, 45-60min por sessão, clinicamente supervisionadas. Fisioterapeuta supervisionou grupo home-based.	Marcha utilizando pedómetros; exercícios de flexibilidade e respiratórios. Cardíofrequencímetro para monitorizar intensidade. Exercícios escritos e ilustrados.	Contactos telefónicos semanais para avaliar a motivação para o exercício + follow-up utilizando uma escala semanal	Melhoria na capacidade funcional, qualidade de vida e sintomas depressivos bem como na função sistólica do ventrículo esquerdo. Os programas home-based efectuados sob controlo são tão efectivos como os programas presenciais em doentes com insuficiência cardíaca estável.
Nocera, J. Et al. (2009) <sup>(164)</sup>	10 indivíduos com Parkinson (73±9 anos) e 10 indivíduos controle emparelhados pela idade.	10 semanas de intervenção. Exercícios seleccionados de acordo com as dificuldades individuais e para melhorar o equilíbrio.	Livro de exercícios	Sessão inicial para explicar correctamente a execução de cada exercício. Telefonemas semanais feitos pelo fisioterapeuta para verificar a adesão e nº de repetições em 30s de cada exercício.	Sem diferenças estatísticas entre doentes com Parkinson e os indivíduos controle.
Mouser, M. Et al (2009) <sup>(172)</sup>	120 indivíduos com doença arterial periférica (DAP) dos quais 41 voltaram no final dos 6 meses para a 2ª avaliação.	6 meses; 30 minutos de marcha 3 a 5 vezes por semana.	Em cada periodo de marcha deveriam andar até à dor máxima descansar e logo que possível andar até completarem os 30min	Diário para registarem a actividade efectuada. Presença bimensal para feed-back's e reforço (contactos por telefone ou carta para esta consulta).	Aumento na distância de marcha até à dor. Embora eficazes, programas H-B são substituto inadequado para os programas supervisionados no tratamento da DAP.

#### 4. REFERENCIAS

1. Sales-Luís ML. Polineuropatia Amiloidótica Familiar do Tipo Português: do artigo original ao futuro. *Sinapse*. 2006;6(Suplemento):40-2.
2. Munar-Ques M. [Corino Andrade disease]. *An R Acad Nac Med (Madr)*. 1999;116(3):667-80; discussion 81-2.
3. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy: familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain*. 1952;75:408-27.
4. Munar-Ques M. [Familial amyloid polyneuropathy 2003]. *Med Clin (Barc)*. 2003 Jun 21;121(3):100-1.
5. Pomfret E, Gish RG, Brandhagen D. Model for End-Stage Disease (MELD) Exception for Familial Amyloidotic Polyneuropathy. *Liver Transpl*. 2006;12:S100-S1.
6. Saraiva MJ, Sousa MM, Cardoso I, Fernandes R. Familial Amyloidotic Polyneuropathy. Protein Aggregation in the Peripheral Nervous System. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2004;23:35-40.
7. Lobato L. Classificação das Amiloidoses. *Sinapse*. 2006;6(Nº 1, Suplemento):68-73.
8. Juneblad K, Naslund A, Olofsson BO, Suhr OB. Outcome of exercise electrocardiography in familial amyloidotic polyneuropathy patients, Portuguese type, under evaluation for liver transplantation. *Amyloid*. 2004 Sep;11(3):208-13.
9. Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-Related Familial Amyloidotic Polyneuropathy. *Arch Neurol*. 2005;62:1057-62.
10. Altland K, Richardson S. Histidine 31: The Achilles' Heel of Human Transthyretin. Microheterogeneity is Not Enough to Understand the Molecular Causes of Amyloidogenicity. In: Richardson SJ, Cody V, editors. *Recent Advances in Transthyretin Evolution, Structure and Biological Functions*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. p. 201-14.
11. Coelho T. Familial amyloid polyneuropathy: new developments in genetics and treatment. *Curr Op Neurology*. 1996;9:355-9.
12. Hund E, Linke RP, Willig F, Grau A. Transthyretin-associated neuropathic amyloidosis. Pathogenesis and treatment. *Neurology*. 2001;56:431-5.
13. Conceicao I. Clinica e história natural da polineuropatia amiloidotica familiar. *Sinapse*. 2006;12 (2)(Maio, suplemento 1):86-90.
14. Buxbaum JN. VIth International symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy and Other Transthyretin Disorders and the Vth International Workshop on Liver Transplantation in Familial Amyloidotic Polyneuropathy 24-26 August 2005 La Jolla, CA, USA. *Amyloid*. 2006;13(2):111-3.



- 15.Sales-Luís ML, Alves MM, Serrão R, Saraiva MJ, Pinho e Costa P, Coutinho P. Estudos Electroneurofisiológicos em Familiares de Doentes com Polineuropatia Amilóide Familiar (PAF) - Correlação com a Oresença de Transtirretina Anormal (AFp). Boletim do Hospital. 1988;3(9):103-7.
- 16.Villaplana GH, Rosino EH, Cubillana PL, Egea LA, Pertusa PM, Albacete MP. Corino-Andrade Disease (Familial Amyloidotic Polineuropathy Type I) in Spain: Urological and Andrological Disorders. Neurology and Urodynamics. 1997;16:55-61.
- 17.Sousa MM, Cardoso I, Fernandes R, Guimarães A, Saraiva MJ. Deposition of Transthyretin in Early Stages of Familial Amyloidotic Polyneuropathy. Am J Pathol. 2001;159:1993-2000.
- 18.Sousa M, Guimaraes A, Fernandes R, Amaral J, Saraiva MA. Patologia molecular associada à polineuropatia amiloidótica familiar. Sinapse. 2006;6(1. Maio. suplemento 1):80-5.
- 19.Sousa MM, Saraiva MJ. Neurodegeneration in familial amyloid polyneuropathy: from pathology to molecular signaling. progress in Neurobiology. 2003;71:385-400.
- 20.Hou X, Aguilar M, Small DH. Transthyretin and familial amyloidotic polyneuropathy. Recent progress in understanding the molecular mechanism of neurodegeneration. FEBS Journal. 2007;274:1637-50.
- 21.Sousa A. Epidemiologia genética da polineuropatia amiloidotica familiar. Sinapse. 2006;6(1, suppl 1, Maio):74-9.
- 22.Perdigoto R, Monteiro E. Hepatologia de transplante. Minerva Coimbra; 2003.
- 23.Barbosa AR, Barros P, Silva PG, Vitória A. Paramiloidose, sistema autonómico e exercício. Arq Fisiatria. 2003 Outubro/Novembro/Dezembro;10:93-102.
- 24.Sousa A, Coelho T, Barros J, Sequeiros J. Genetic Epidemiology of Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP) - Type I in Póvoa do Varzim and Vila do Conde (North of Portugal). American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics). 1995;60:512-21.
- 25.Saraiva MJ. Molecular Genetics of Familial Amyloidotic Polyneuropathy. Journal of the Peripheral Nervous System. 1996;1(3):179-88.
- 26.Redes de Referência Hospitalar de Genética Médica. Lisboa: Direcção Geral da Saúde; 2004 Contract No.: Document Number].
- 27.Jonsén E, Athlin E, Suhr O. Family member's experience of familial amyloidotic polyneuropathy disease - an infernal struggle and a fact of life. Journal of Advanced Nursing. 2000;31(2):347-53.
- 28.Monteiro E, Freire A, Barroso E. Familial amyloid polyneuropathy and liver transplantation. J Hepatology. 2004;41:188-94.
- 29.Furtado E. Transplantação Hepática na Polineuropatia Amiloidótica Familiar. Sinapse. 2006;6(1. Suplemento 1):151-3.

30. Conceicao IM, Castro JF, Scotto M, de Carvalho M. Neurophysiological markers in familial amyloid polyneuropathy patients: early changes. *Clin Neurophysiol.* 2008 May;119(5):1082-7.
31. Coutinho CA. Envolvimento Cardíaco na Polineuropatia Amiloidótica Familiar. *Sinapse.* 2006;6, suplemento(1):92-8.
32. Coutinho CA, Conceicao I, Almeida A, Cantinho G, Sargento L, Vagueiro MC. Early detection of sympathetic myocardial denervation in patients with familial amyloid polyneuropathy type I. *Rev Port Cardiol.* 2004 Feb;23(2):201-11.
33. Lobato L. Nefropatia na Polineuropatia Amiloidótica Familiar. *Sinapse.* 2006;6. Supl.(1):99-102.
34. Andrade MJ. Introdução às Alterações Vésico-esfíncterianas na Polineuropatia Amiloidótica Familiar. *Sinapse.* 2006;6. Suplemento(1):103-9.
35. Adachi N. Current and Proposed Treatment of Familial Amyloidotic Polyneuropathy. *Clinical Neuropharmacology.* 1989;12(6):506-13.
36. Saraiva MM. Alterações digestivas na polineuropatia amiloidotica familiar. *Sinapse.* 2006;6(1. Maio. Suplemento 1):110-9.
37. Fonseca I. Emagrecimento e Desnutrição na Polineuropatia Amiloidótica Familiar de Tipo Português. *Sinapse.* 2006;6(1. Suppl 1):121-4.
38. McCullough AJ. Malnutrition in Liver Disease. *Liver Transpl.* 2000;6(4, Suppl 1 (July)):S85-S96.
39. Suhr O, Danielsson A, Rydh A, Nyhlin N, Hietala SO, Steen L. Impact of gastrointestinal dysfunction on survival after liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. *Dig Dis Sci.* 1996 Oct;41(10):1909-14.
40. Lopes A. Aspectos Psiquiátricos e Psico-Sociais nos Doentes com PAF. *Sinapse.* 2006;6(1. Suplemento 1):129-33.
41. Ando Y. Liver transplantation and new therapeutic approaches for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Med Mol Morphol.* 2005;38:142-54.
42. Coelho T. Tratamento da Polineuropatia Amiloidótica Familiar: princípios gerais e tratamento sintomático. *Sinapse.* 2006;6(1. Suplemento 1):147-50.
43. Altland K. A Diet for Familial Transthyretin Amyloidosis: Strategies for Delaying the Onset and Progression of the Disease. [www.uniklinikum-giessen.de/humangenetik/FAP\\_nahrung\\_engl.pdf](http://www.uniklinikum-giessen.de/humangenetik/FAP_nahrung_engl.pdf). 2006 [updated 2006 October 2006; cited 2010 19 May]; Available from.
44. Altland K. Life style and transthyretin-type amyloidosis: what could be the links? *Acta histochemica.* 2006;108:227.
45. Jonsén E, Athlin E, Suhr O. Waiting for a liver transplant: the experience of patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Journal of Clinical Nursing.* 2000;9:63-70.

- 46.Starzl T, Fung JJ. Themes of Liver Transplantation. *Hepatology*. 2010;51:1869-84.
- 47.Samstein B, Emond J. Liver Transplants From Living Related Donors. *Annu Rev Med* 2001;52:147-60.
- 48.(FAPWTR) FAPWTRaDLTR. <http://www.fapwtr.org>; [31 March 2010; cited 2010 22 October]; Available from.
- 49.Figueras J, Pares D, Munar-Ques M, Torras J, Fabregat J, Rafecas A, et al. Experience with domino or sequential liver transplantation in familial patients with amyloid polyneuropathy. *Transplant Proc*. 2002 Feb;34(1):307-8.
- 50.Munítiz V, Ramirez P, Robles R, S-Bueno F, Fernández JA, Pons JA, et al. Sequential (Domino) Liver Transplantation in Familial Amyloidotic Polyneuropathy Type II. *Transpl Proc*. 2002;34:309.
- 51.Schmidt HH-J, Nashan B, Propsting MJ, Nakazato M, Flemming P, Kubicka S, et al. Familial Amyloidotic Polyneuropathy: domino liver transplantation. *J Hepatology*. 1999;30:293-8.
- 52.Wilczek HE, Larsson M, Ericzon B-G. Current Status of Liver Transplantation (LTx) for Hereditary Amyloidoses and Domino Liver Transplantation (DLT):The Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (FAPWTR) and the Domino Liver Transplant Registry (DLTR) Perspective. *Transpl Int*. 2009;22(4 Suppl (Meeting Abstract)):4.
- 53.Stangou AJ, Heaton ND. Transmission of Systemic Transthyretin Amyloidosis by Means of Domino Liver Transplantation. *The New England Journal of Medicine*. 2005;352(22):2356.
- 54.Consensus Conference: Indications for Liver Transplantation, January 19 and 20, 2005 Lyon-Palays Des Congrès. Text of Recommendations (Long Version) *Liver Transpl*. 2006;12:998-1011.
- 55.Furtado AL. Domino liver transplantation using livers from patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Curr Opin Organ Transplant*. 2000;5:69-73.
- 56.Nishizaki T, Kishikawa K, Yoshizumi T, Uchiyama H, Okano S, Ikegami T, et al. Domino Liver Transplantation from a Living Related Donor. *Transplantation*. 2000;70(8):1236-9.
- 57.Calne R. Clinical transplantation: current problems, possible solutions. *Phil Trans R Soc B* 2005;360:1797-801.
- 58.Crippin JS. What's New-What's Hot in Clinical Science: American Transplant Congress 2004. *American Journal of Transplantation*. 2004;4:1747-53.
- 59.Xiol X. MELD y trasplante hepático. *Butlletí Trasplantament*. 2007(Diciembre):4-7.
- 60.Suhr OB, Ando Y, Holmgren G, Wikström L, Friman S, Herlenius G, et al. Liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). A comparative study of transplanted and non-transplanted patient's survival. *Transpl Int*. 1998;11(Suppl 1):S160-S3.

61. Suhr OB, Holmgren G, Steen L, Wikstrom L, Norden G, Friman S, et al. Liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy. Follow-up of the first 20 Swedish patients. *Transplantation*. 1995 Nov 15;60(9):933-8.
62. Adams D, Samuel D, Goulon-Goeau C, Nakazato M, Costa PM, Feray C, et al. The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain*. 2000;123(7):1495-504.
63. Safadi A, Homsy M, Maskoun W, Lane KA, Singh I, Sawada SG, et al. Perioperative Risk Predictors of Cardiac Outcomes in Patients Undergoing Liver Transplantation Surgery. *Circulation*. 2009;120:1189-94.
64. Neuberger J. What is the Real Gain After Liver Transplantation? *Liver Transpl*. 2009;15:S1-S5.
65. McMaster P, Dousset B. The improved results of liver transplantation. *Transplant Int*. 1992;5:125-8.
66. Steen L, Holmgren G, Suhr O, Wikström L, Groth C-G, Ericzon B-G. World-wide survey of liver transplantation in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Amyloid*. 1994;1:138-42.
67. Tashima K, Ando Y, Terazaki H, Yoshimatsu S, Suhr OB, Obayashi K, et al. Outcome of liver transplantation for transthyretin amyloidosis: follow-up of Japanese familial amyloidotic polyneuropathy patients. *J Neurol Sci*. 1999 Dec 1;171(1):19-23.
68. Jonsén E, Suhr O, Tashima K, Athlin E. Early liver transplantation is essential for familial amyloidotic polyneuropathy patient's quality of life. *Amyloid*. 2001;8:52-7.
69. Parrilla P, Ramirez P, Andreu LF, Bueno SF, Robles R, Miras M, et al. Long-term results of liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy type I. *Transplantation*. 1997 Aug 27;64(4):646-9.
70. Kobayashi S, Morita H, Asawa T, Takei Y, Hashimoro T, Ikegami T, et al. Peripheral nerve function in patients with familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Amyloid: J Protein Folding Disord*. 2003;10:17-24.
71. Rydh A, Suhr O, Hietala SO, Åhlström KR, Pepys MB, Hawkins PN. Serum amyloid P component scintigraphy in familial amyloid polyneuropathy: regression of visceral amyloid following liver transplantation. *Eur J Nucl Med*. 1998;25:709-13.
72. Parrilla P, Lopes-Andreu FR, Ramirez P, Bueno FS, Robles R, Miras M, et al. Familial Amyloidotic Polyneuropathy Type I (Andrade Disease): A New Indication for Liver Transplant. *Transplantation*. 1994;57(3):473-5.
73. Ikeda SI, Takei Y, Yanagisawa N, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, et al. Peripheral Nerves Regenerated in Familial Amyloid Polyneuropathy after Liver Transplantation. *Annals of internal medicine*. 1997;127(8 (part 1)):618-20.

74. Hörnsten R, Wiklund U, Olofsson B-O, Jensen SM, Suhr OB. Liver Transplantation Does Not Prevent the Development of Life-Threatening Arrhythmia in Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Portuguese-Type (ATTR Val30Met) Patients. *Transplantation*. 2004;78:112-6.
75. Pomfret E, Lewis WD, Jenkins RL, Bergethon P, Dubrey sw, Reisinger J, et al. Effect of orthotopic liver transplantation on the progression of familial amyloidotic polyneuropathy. *Transplantation*. 1998;65(7):918-25.
76. Bergethon PR, Sabin TD, Lewis D, öSimms RW, Cohen AS, Skinner M. Improvement in the polyneuropathy associated with familial amyloidotic polyneuropathy after liver transplantation. *Neurology*. 1996;47:944-51.
77. Bentes C, Conceição I, Carvalho M, Alves M, Sales Luis ML. Liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) type I. Clinical and electromyographic evaluation. In: Editore M, editor. ECCN 98 9th European Congress of Clinical Neurophysiology; 1998; Ljubljana. Slovenija. 1998. p. 675-8.
78. Aadahl M, Hansen BA, Kirkegaard P, Groenvold M. Fatigue and physical function after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2002 Mar;8(3):251-9.
79. Anan I, El-Salhy M, Nyhlin N, Suhr O. Liver Transplantation Restores Endocrine Cells in Patients With Familial Amyloidotic Polyneuropathy Transplantation. 2000;70(5):794-9.
80. Takei Y, Ikeda SI, Hashikura Y, Ikegami T, Kawasaki S. Partial-Liver Transplantation to Treat Familial Amyloidotic Polyneuropathy: Follow-uo of 11 Patients. *Annals of internal medicine*. 1999;131(8):592-5.
81. Forman LM. Long-Term Metabolic Complications Posttransplantation. Controversies in Management. In: Everson GT, Trotter JF, editors. *Clinical Gastroenterology: Liver Transplantation: Challenging Controversies and Topics*. Totowa: Humana press; 2009. p. 135-44.
82. Appleton C, Hurst RT, Lee K, Reuss C, Hentz J. Long-term Cardiovascular Risk in the Orthotopic Liver Transplant Population. *Liver Transpl*. 2006;12:352-5.
83. Levy GA. Long term immunosuppression and drug interactions. *Liver Transpl*. 2001 November;7(11, Suppl 1):S53-S9.
84. Muir AJ. Immunosuppressive Medications. In: Killenberg PG, Clavien P-A, editors. *Medical care of the Liver Transplant Patient*. Massachusetts: Blackwell Publishing Ltd; 2006. p. 505-21.
85. López MM, Valenzuela JE, Álvarez FC, López-Álvarez MR, Cecilia GS, Paricio PP. Long-term problems related to immunosuppression. *Transpl Immunol*. 2006;17:31-5.
86. Surgit O, Ersoz G, Gursel Y, Ersoz S. Effects of exercise training on specific immune parameters in transplant recipients. *Transpl Proc*. 2001;33:3298.

87. Renner EL, Dufour J-F. Medical Problems after Liver Transplantation. In: Killenberg PG, Clavien P-A, editors. *Medical Care of the Liver Transplant Patient*. 3rd Edition ed. Massachusetts: Blackwell Publishing Ltd; 2006. p. 397-418.
88. Anastácio LR, Lima AS, Correia MI. Metabolic syndrome and its components after liver transplantation: Incidence, prevalence, risk factors and implications. *Clin Nutr*. 2010;29:175-9.
89. Braith RW, Welsch MA, Mills RM, Keller JW, Pollock ML. Resistance exercise prevents glucocorticoid-induced myopathy in heart transplant recipients. *Med Sci Sports Exerc*. 1998;30(4):483-9.
90. Layzer R. Muscle pain, cramps and fatigue. In: Engel A, Franzini-Armstrong C, editors. *Myology*. 2<sup>a</sup> edition ed; 1994. p. 1754-68.
91. Adam R, Lucidi V, Karam V. Liver transplantation in Europe: is there a room for improvement. *J Hepatol*. 2005;42(1):33-40.
92. Tome S, Wells J, Said A, Lucey M. Quality of life after liver transplantation. A systematic review. *J Hepatology*. 2008;48:567-77.
93. Jay CL. A review of quality of life instruments used in liver transplantation. *J Hepatology*. 2009;51:949-59.
94. Feurer ID, Moore DE, Speroff T, Liu H, Payne J, Harrison C, et al. Refining a health-related quality of life assessment strategy for solid organ transplant patients. *Clin Transplant*. 2004;18(Suppl 12):39-45.
95. Bravata D, Keeffe EB. Quality of life and Employment After Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 2001;7:S119-S23.
96. Bownik H, Saab S. Health-Related Quality of Life After Liver Transplantation for Adult Recipients. *Liver Transpl*. 2009;15:S42-S9.
97. Pontillo K. Productivity and Social rehabilitation of the Transplant Recipient. In: Killenberg PG, Clavien P-A, editors. *Medical Care of the Liver Transplant Patient*. 3rd Edition ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2006. p. 489-502.
98. Brian S, Ratcliffe J, Neuberger JM, Burroughs AK, Gunson BK, Buxton MJ. Health-related quality of life following liver transplantation. *Quality of life research*. 1998;7:115-20.
99. Nicholas JJ, Oleske D, Robinson LR, Switala JA, Tarter R. The quality of life after orthotopic liver transplantation: an analysis of 166 cases. *Arch Phys Med Rehabil*. 1994 Apr;75(4):431-5.
100. Kirchner GI, Rifai K, Cantz T, Nashan B, Terkamp C, Becker T, et al. Outcome and quality of life in patients with polycystic liver disease after liver or combined liver-kidney transplantation. *Liver Transpl*. 2006 Aug;12(8):1268-77.
101. Goff J, Glazner J, Bilir BM. Measuring Outcome After Liver Transplantation: A Critical Review. *Liver Transplantation and Surgery*. 1998;4(3):189-96.

102. Sainz-Barriga M, Baccarani U, Scudeller L, Risaliti A, Toniutto PL, Costa MG, et al. Quality-of-Life Assessment Before and After Transplantation. *Transpl Proc.* 2005;37:2601-4.
103. Burra P, De Bona M, Germani G, Canova D, Masier A, Tomat S, et al. The Concept of Quality of Life in Organ Transplantation. *Transpl Proc.* 2007;39:2285-7.
104. Cowling T, Jennings LW, Goldstein RM, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Klintmalm GB, et al. Liver Transplantation and Health-Related Quality of Life: Scoring Differences Between Men and Women. *Liver Transpl.* 2004;10(1):88-96.
105. Painter P, Krasnoff J, Paul SM, Ascher NL. Physical Activity and Health-Related Quality of Life in Liver Transplant Recipients. *Liver Transplantation.* 2001;7(3):213-9.
106. Sogolow E, Lasker J, Short L. Fatigue as a major predictor of quality of life in women with autoimmune liver disease. *Women's Health Issues.* 2008;18:336-42.
107. van den Berg-Emons R, van Ginneken B, Wijffels M, Tilanus H, Metselaar H, Stam H, et al. Fatigue is a major problem after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006 Jun;12(6):928-33.
108. Talwalkar JA. Determining the nature and impact of fatigue after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006 Jun;12(6):899-901.
109. Hellgren A, Berglund B, Gunnarsson U, Hansson K, Norberg U, Bäckman L. Health-Related Quality of Life After Liver Transplantation. *Liver Transpl Surg.* 1998 May;4:215-21.
110. van Ginneken BT, van den Berg-Emons RJ, Kazemier G, Metselaar HJ, Tilanus HW, Stam HJ. Physical fitness, fatigue, and quality of life after liver transplantation. *Eur J Appl Physiol.* 2007 Jun;100(3):345-53.
111. van den Berg-Emons R, Kazemier G, van Ginneken B, Nieuwenhuijsen C, Tilanus H, Stam H. Fatigue, level of everyday physical activity and quality of life after liver transplantation. *J Rehabil Med.* 2006 Mar;38(2):124-9.
112. Telles-Correia D, Barbosa AR, Mega I. Personalidade e Transplante. *Acta Med Port.* 2010;23:655-62.
113. Pederson BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scan J Med Sci Sports.* 2006;16(Suppl. 1):3-63.
114. Kujala UM. Is it really important for sick people to perform exercise? . *Scan J Med Sci Sports.* 2006;16:145-6.
115. Vuori I. Physical activity and health: Metabolic and cardiovascular issues. *Advances in Physiotherapy.* 2007;9:50-64.
116. Suominen H. Physical activity and health: Musculoskeletal issues. *Advances in Physiotherapy.* 2007;9:65-75.

117. Donaghy M. Exercise can seriously improve your mental health: Fact or fiction? *Advances in Physiotherapy*. 2007;9:76-88.
118. Kjaer M, Beyer N, Secher NH. Exercise and organ transplantation. *Scand J Med Sci Sports*. 1999 Feb;9(1):1-14.
119. Haykowsky M, Taylor D, Kim D, Tymchak W. Exercise training improves aerobic capacity and skeletal muscle function in heart transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009 Apr;9(4):734-9.
120. Juskowa J, Lewandowska M, Bartłomiejczyk I, Foronczewicz B, Korabiewska I, Niewczas M, et al. Physical rehabilitation and risk of atherosclerosis after successful kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2006 Jan-Feb;38(1):157-60.
121. Patterson JA, Pitetti KH, Young KC, Goodman WF, Farhoud H. Case Report on PWC of a Competitive Cyclist before and after Heart Transplant. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(9):1447-51.
122. Painter PL, Hector L, Ray K, Lynes L, Dibble S, Paul SM, et al. A Randomized Trial of Exercise Training After Renal Transplantation. *Transplantation*. 2002;74:42-8.
123. Königsrainer I, Zieker D, Löffler M, Bühler S, Walter M, Beckert S, et al. Influence of exhaustive exercise on the immune system in solid organ transplant recipients. *Exerc Immunol Rev*. 2010;16:184-93.
124. Braith RW, Magyari PM, Fulton MN, Aranda JJ, Walker T, Hill JA. Resistance Exercise Training and Alendronate Reverse Glucocorticoid-Induced Osteoporosis in Heart Transplant Recipients. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:1082-90.
125. Munro PE, Holland AE, Bailey M, Button BM, Snell GI. Pulmonary rehabilitation following lung transplantation. *Transplant Proc*. 2009 Jan-Feb;41(1):292-5.
126. Mathur S, Reid WD, Levy RD. Exercise limitation in recipients of lung transplants. *Phys Ther*. 2004 Dec;84(12):1178-87.
127. Beyer N, Aadahl M, Strange B, Kirkegaard P, Hansen BA, Mohr T, et al. Improved physical performance after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg*. 1999 Jul;5(4):301-9.
128. Krasnoff JB, Vintro AQ, Ascher NL, Bass NM, Paul SM, Dodd MJ, et al. A randomized trial of exercise and dietary counseling after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2006 Aug;6(8):1896-905.
129. Warburton DE, Sheel W, Hodges AN, Stewart IB, Yoshida EM, Levy RD, et al. Effects of Upper Extremity Exercise Training on Peak Aerobic and Anaerobic Fitness in Patients After Transplantation. *The American Journal of Cardiology*. 2004;93:939-43.
130. Leitao AV, Castro CL, Basile TM, Souza TH, Bráulio VB. [Evaluation of the nutritional status and physical performance in candidates to liver transplantation]. *Rev Assoc Med Bras*. 2003 Oct-Dec;49(4):424-8.



131. Wiesinger GF, Quittan M, Zimmermann K, Nuhr M, Wichlas M, Bodingbauer M, et al. Physical performance and health-related quality of life in men on a liver transplantation waiting list. *J Rehabil Med*. 2001 Nov;33(6):260-5.
132. Dharancy S, Lemyze M, Boleslawski E, Neviere R, Declerck N, Canva V, et al. Impact of impaired aerobic capacity on liver transplant candidates. *Transplantation*. 2008 Oct 27;86(8):1077-83.
133. Epstein SK, Freeman RB, Khayat A, Unterborn JN, Pratt DS, Kaplan MM. Aerobic capacity is associated with 100-day outcome after hepatic transplantation. *Liver Transpl*. 2004 Mar;10(3):418-24.
134. Tomczak CR, Warburton DE, Riess KJ, Jendzjowsky NG, Liang Y, Bhambhani Y, et al. A prediction model for estimating pulmonary oxygen uptake during the 6-minute walk test in organ transplant recipients. *Transplant Proc*. 2007 Dec;39(10):3313-6.
135. Iscar M, Montoliu MA, Ortega T, Rodriguez B, Rodriguez M, Glez-Pinto I, et al. Functional capacity before and after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2009 Apr;41(3):1014-5.
136. Nusair S, Eid A, Bardach E, Berkman N. Resolving impaired response to exercise in hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *International Journal of Cardiology*. 2005;102:533-5.
137. Barcelos S, Dias AS, Forgiarini Jr LA, Monteiro MB. [Liver transplantation: effects in pulmonary capacity, functional condition and quality of life]. *Arq Gastroenterol*. 2008 Jul-Sep;45(3):186-91.
138. Painter P, Krasnoff J. Abdominal Organ Transplant (Kidney, Liver, Pancreas). In: Durstine JL, Moore GE, editors. *ACSM's Exercise Management for Persons with Chronic Diseases and Disabilities*. Second edition ed: Human Kinetics; 2003. p. 180-5.
139. Pieber K, Crevenna R, Nuhr MJ, Quittan M, Peck-Radosavljevic M, Fialka-Moser V, et al. Aerobic capacity, muscle strength and health-related quality of life before and after orthotopic liver transplantation: preliminary data of an Austrian transplantation centre. *J Rehabil Med*. 2006 Sep;38(5):322-8.
140. Krasnoff JB, Vintro AQ, Ascher NL, Bass NM, Dodd MJ, Painter PL. Objective measures of health-related quality of life over 24 months post-liver transplantation. *Clin Transplant*. 2005 Feb;19(1):1-9.
141. Telles-Correia D, Cortez-Pinto H, Barbora A, Mega I, Monteiro E. Quality of life following liver transplantation: a comparative study between Familial Amyloid Neuropathy and liver disease patients. *BMC Gastroenterology*. 2009;9(54).
142. Painter PL, Luetkemeier MJ, Moore GE, Dibble SL, Green GA, Myll JO, et al. Health-related fitness and quality of life in organ transplant recipients. *Transplantation*. 1997 Dec 27;64(12):1795-800.

143. Painter P, Krasnoff J, Paul SM, Ascher NL. Physical activity and health-related quality of life in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2001 Mar;7(3):213-9.
144. Pirenne J, Van Gelder F, Kharkevitch T, Nevens F, Verslype C, Peetermans WE, et al. Tolerance of liver transplant patients to strenuous physical activity in high-altitude. *Am J Transplant.* 2004 Apr;4(4):554-60.
145. Roi GS, Mosconi G, Capelli I, Cuna V, Persici E, Parigino M, et al. Alpine Skiing and Anaerobic Performance in Solid Organ Transplant Recipients. *Transpl Proc.* 2010;42:1029-31.
146. Tomczak CR, Warburton DE, Riess KJ, Jendzjowsky NG, Esch BT, Liang Y, et al. Pulmonary oxygen uptake and heart rate kinetics during the six-minute walk test in transplant recipients. *Transplantation.* 2008 Jan 15;85(1):29-35.
147. Maquirriain J. Fracturas em doentes activos com órgãos transplantados. *The Physician and sportmedicine.* 2002;4(6):37-41.
148. Robinson LR, Switala J, Tarter RE, Nicholas JJ. Functional outcome after liver transplantation: a preliminary report. *Arch Phys Med Rehabil.* 1990 May;71(6):426-7.
149. Ersoz G, Ersoz S. Changes in portal blood flow following acute exercise in liver transplant recipients. *Transplant Proc.* 2003 Jun;35(4):1456-7.
150. Kjaer M, Keiding S, Engfred K, Rasmussen K, Sonne B, Kirkegaard P, et al. Glucose homeostasis during exercise in humans with a liver or kidney transplant. *Am J Physiol.* 1995 Apr;268(4 Pt 1):E636-44.
151. Cortazzo MH, Helkowski W, Pippin B, Boninger ML, Zafonte R. Acute Inpatient Rehabilitation of 55 Patients After Liver Transplantation. *Am J Phys Med Rehabil.* 2005;84(11):880-4.
152. McDonald CM. Physical activity, health impairments, and disability in neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002 Nov;81(11 Suppl):S108-20.
153. Kilmer DD. The Role of Exercise in Neuromuscular Disease. *Physical Medicine And Rehabilitation Clinics of North America.* 1998;9(1):115-25.
154. Isojärvi H, Keinänen-Kiukaanniemi S, Kallio M, Kaikkonen K, Jämsä T, Koperlainen J, et al. Exercise and Fitness are Related to Peripheral Nervous System Function in Overweight Adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise.* 2010;42(7):1241-5.
155. White CM, Pritchard J, Turner-Stokes L. Exercise for people with peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(4):CD003904.
156. Warburton DE, Sheel AW, Hodges AN, Stewart IB, Yoshida EM, Levy RD, et al. Effects of upper extremity exercise training on peak aerobic and anaerobic fitness in patients after transplantation. *Am J Cardiol.* 2004 Apr 1;93(7):939-43.

157. Ashworth NL, Chad KE, Harrison EL, Reeder BA, Marshall SC. Home versus center based physical activity programs in older adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(1).
158. Mikesky AE, Topp R, Wigglesworth JK, Harsha DM, Edwards JE. Efficacy of a home-based training program for older adults using elastic tubing. *Eur J Appl Physiol*. 1994;69:316-20.
159. Cyarto EV, Brown WJ, Marshall AL, Trost SG. Comparison of the effects of a home-based and group-based resistance training program on functional ability in older adults. *Am J Health Promot*. 2008 Sep-Oct;23(1):13-7.
160. Dawes H, Korpershoek N, Freebody J, Elsworth C, van Tintelen N, Wade DT, et al. A pilot randomised controlled trial of a home-based exercise programme aimed at improving endurance and function in adults with neuromuscular disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Aug;77(8):959-62.
161. Ruhland JL, Shields RK. The Effects of a Home Exercise Program on Impairment and Health-Related Quality of Life in Persons With Chronic Peripheral Neuropathies. *Physical Therapy*. 1997;77(10):1026-39.
162. Karapolat H, Demir E, Bozkaya YT, Eyigor S, Nalbantgil S, Durmaz B, et al. Comparison of hospital-based versus home-based exercise training in patients with heart failure: effects on functional capacity, quality of life, psychological symptoms, and hemodynamic parameters. *Clin Res Cardiol*. 2009 Oct;98(10):635-42.
163. Nocera J, Horvat M, Ray CT. Effects of home-based exercise on postural control and sensory organization in individuals with Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Dec;15(10):742-5.
164. Wu YT, Chien CL, Chou NK, Wang SS, Lai JS, Wu YW. Efficacy of a home-based exercise program for orthotopic heart transplant recipients. *Cardiology*. 2008;111(2):87-93.
165. Wilson RW, Jacobsen PB, Fields KK. Pilot study of a home-based aerobic exercise program for sedentary cancer survivors treated with hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2005;35:721-7.
166. Shelton ML, Lee JQ, Morris GS, Massey PR, Kendall DG, Munsell MF, et al. A randomized control trial of a supervised versus a self-directed exercise program for allogeneic stem cell transplant patients. *Psychooncology*. 2009 Apr;18(4):353-9.
167. Carmeli E, Sheklow SL, Coleman R. A comparative study of organized class-based exercise program versus individual home-based exercise programs for elderly patients following hip surgery. *Disabil Rehabil*. 2006;28(16):997-1005.
168. Payne KJ, Walsh KJ, Harvey JT, Livy MF, McKenzie A, Donaldson A, et al. Effect of a Low-Resource Intensive Lifestyle Modification Program Incorporating Gymnasium-Based

- and Home-Based Resistance Training on Type 2 Diabetes Risk in Australian Adults. *Diabetes Care*. 2008;31:2244-50.
169. Shinji S, Shigeru M, Ryusei U, Mitsuru M, Shigehiro K. Adherence to a Home-Based Exercise Program and Incidence of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes Patients *Int J Sports Med*. 2007;28:877-9.
170. Cyarto EV, Brown WJ, Marshall AL, Trost SG. Comparative effects of home- and group-based exercise on balance confidence and balance ability in older adults: cluster randomized trial. *Gerontology*. 2008;54(5):272-80.
171. Mouser MJ, Zlabek JA, Ford CL, Mathiason MA. Community trial of home-based exercise therapy for intermittent claudication. *Vasc Med*. 2009 May;14(2):103-7.
172. Kao CL, Chen LK, Chern CM, Hsu LC, Chen CC, Hwang SJ. Rehabilitation outcome in home-based versus supervised exercise programs for chronically dizzy patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009 Dec 17.
173. Evangelista L, S., Doering LV, Lennie T, Moser DK, Hamilton MA, Fonarow GC, et al. Usefulness of a Home-Based Exercise Program for Overweight and Obese Patients With Advanced Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2006;97(886-890).
174. Lim H-J, Moon Y-I, Lee MS. Effects of home-based daily exercise therapy on joint mobility, daily activity, pain and depression in patients with ankylosing spondylitis *Rheumatol Int*. 2005;25(3):225-9.
175. Dracup K, Evangelista LS, Hamilton MA, Erickson V, Hage A, Moriguchi J, et al. Effects of a home-based exercise program on clinical outcomes in heart failure. *Am Heart J*. 2007 Nov;154(5):877-83.
176. Hillsdon M, Foster C, Thorogood M. Interventions for promoting physical activity. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. [CD003180.pub2]. 2005(1).
177. Cheung NW, Cinnadaio N, Russo M, Marek S. A pilot randomised controlled trial of resistance exercise bands in the management of sedentary subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009 Mar;83(3):e68-71.
178. Wright N, Kilmer D, McCrory M, Aitkens S, Holcomb B, Bernauer E. Aerobic Walking in Slowly Progressive Neuromuscular Disease: Effect of a 12-Week Program. *Arch Phys Med Rehabil*. 1996;77:64-9.
179. Lindeman E, Leffers P, Spaans F, Drukker J, Reulen J, Kerckhoffs M, et al. Strength Training in Patients With Myotonic Dystrophy and Hereditary Motor and Sensor Neuropathy: A Randomized Clinical Trial. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:612-20.
180. Karapolat H, Eyigör S, Zoghi M, Yagdi T, Nalbangil SD, B. Comparison of Hospital-Supervised Exercise Versus Home-Based Exercise in Patients After Orthotopic Heart Transplantation: Effects on Functional Capacity, Quality of Life and Psychological Symptoms. *Transpl Proc*. 2007;39:1586-8.

181. Encarnação A, Quintans D, Gonçalves L, Tomás MT, Carolino E, Coutinho I, et al. Exercício físico e claudicação intermitente: eficácia de um programa domiciliário. *Saúde & Tecnologia*. 2009;Novembro(4):38-45.



## CAPÍTULO II

### **METODOLOGIA**





Neste capítulo apresenta-se a metodologia seguida na presente investigação. Em primeiro lugar descreve-se o tipo de estudo utilizado, o problema e os objectivos. De seguida são apresentados os procedimentos metodológicos utilizados para a consecução dos objectivos específicos propostos neste estudo, nomeadamente: a recolha da amostra e o modo como os elementos foram distribuídos pelos grupos; a descrição e caracterização das medidas e instrumentos de análise das variáveis dependentes em estudo; a descrição da intervenção (variável independente) ou seja dos programas de exercício presencial e domiciliário ou *home-based*. Por fim será descrita a análise estatística realizada.

### 1. ESTUDO

O presente trabalho é um estudo experimental de característica longitudinal. Pretende esclarecer de que modo a intervenção através do exercício físico interfere na aptidão física de um doente portador de Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) submetido a transplante hepático ortotópico. Presentemente o transplante hepático é a única terapêutica eficaz para este grupo de doentes mas não se sabe até que ponto os seus efeitos benéficos poderão ser potenciados pela introdução no período pós-operatório de um programa de exercício físico de intensidade leve a moderada.

## 2. OBJECTIVOS

O objectivo geral deste estudo foi:

- Verificar o efeito do exercício físico na aptidão física de indivíduos portadores de Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) submetidos a transplante hepático

Como objectivos específicos pretendemos avaliar o efeito de um programa de exercício supervisionado versus exercício domiciliário ou *home-based* com a duração de 24 semanas e de intensidade leve a moderada, na composição corporal, na capacidade funcional e na função neuromuscular. Pretendemos também comparar a composição corporal a capacidade funcional e a função neuromuscular destes pacientes PAF transplantados com uma população aparentemente saudável.

Como objectivos secundários pretendemos avaliar a percepção de qualidade de vida e os níveis de actividade física reportados por esta população e de que modo é que seriam eventualmente influenciados por este programa de intervenção

## 3. AMOSTRA

Sendo uma população de características tão específicas e de localização geográfica com difícil acessibilidade à Faculdade de Motricidade Humana (local de aplicação do protocolo de avaliação completo) e por isso eventualmente com menor motivação para a participação no estudo, optou-se por divulgar o estudo e cativar o maior número possível de pacientes para a importância da sua participação após o transplante.

Neste propósito foram avaliados todos os pacientes portadores de PAF em lista activa no Hospital de Curry Cabral que estiveram presentes nas consultas de pré-transplante, entre Janeiro de 2007 e Dezembro de 2008.

Alguns destes pacientes foram também, por questões de ordem logística, avaliados no centro de estudos de paramiloidose do Hospital de Santo António no Porto, cuja responsável, Dra. Teresa Coelho, disponibilizou instalações para esse efeito.

Nesta avaliação foi aplicado parte do protocolo, apenas os testes de terreno: força de preensão, questionários de qualidade de vida percebida (SF-36) e níveis de actividade física reportada (7D-PAR).

As características dos indivíduos que fizeram parte desta análise preparatória estão parcialmente descritas no estudo “Alterações da força de preensão em portadores de Polineuropatia Amiloidótica Familiar” (estudo 1). Este estudo avaliou a força de preensão em indivíduos PAF em lista activa e em indivíduos PAF já transplantados e comparou os respectivos resultados obtidos com uma população aparentemente saudável (sem PAF, nem transplantada). (*Acta Med Port.* 2010; 23(5):803-810).

Para atingir os objectivos (geral e específicos) propostos para este estudo, todos os doentes portadores de polineuropatia amiloidótica familiar submetidos a transplante hepático com mais de dois meses e menos de 12 meses, transplantados entre Janeiro de 2006 e Dezembro de 2008 (n=130), foram convidados a participar no estudo. Todos os indivíduos que neste período foram submetidos a retransplante pós-transplante há mais de 1 ano (n=2), foram excluídos do estudo.

Quarenta e oito indivíduos acederam voluntariamente a participar no estudo e assinaram a declaração de consentimento informado (anexo 1).

Estes 48 indivíduos eram moradores nos distritos de Braga (12), Lisboa (12), Porto (8), Setúbal (6), Coimbra (4), Aveiro (2), Santarém (2), Viana do Castelo (1) e Faro (1).

Destes 48 pacientes, apenas 40 efectuaram os dois momentos de avaliação (7 pacientes não se disponibilizaram para a 2ª avaliação e 1 paciente teve agravamento clínico progressivo com posterior acidente vascular hemorrágico). Estes 40 pacientes foram distribuídos em três grupos: exercício supervisionado (GES), exercício domiciliário ou *home-based* (GHB) e controlo (GC) (figura 1).

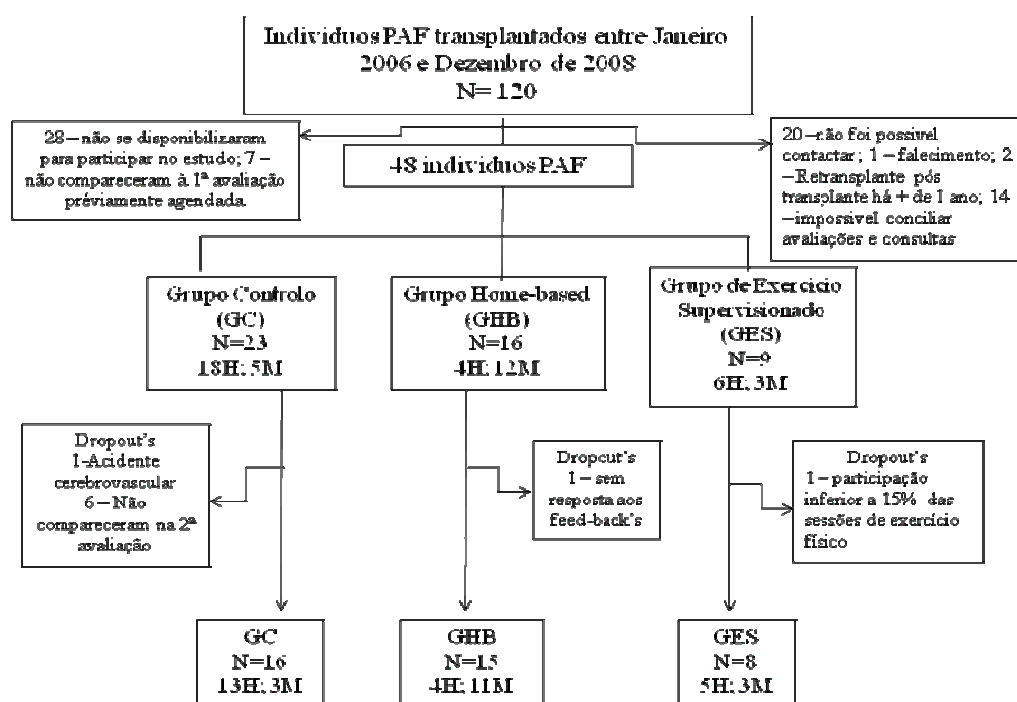


Figura1 – Diagrama do estudo e distribuição pelos três grupos (GC; GHB e GES)

Ao grupo de exercício supervisionado (GES, n=9) pertenciam apenas os doentes da região de Lisboa para garantir a melhor adesão possível às sessões de exercício.

Os restantes indivíduos foram divididos entre o grupo de exercício domiciliário e o grupo de controlo de acordo com a descrição da figura 1. A alocação nestes dois grupos foi aleatória alternando de forma sucessiva entre o grupo de controlo (GC) e o grupo de exercício domiciliário (GHB).

**Grupo de exercício supervisionado (GES)** – 9 pacientes efectuaram exercício físico supervisionado. Destes, apenas 8 pacientes entraram no estudo. Um paciente foi excluído por adesão ao programa inferior a 15% das sessões planeadas (por motivos profissionais). Os restantes participantes apresentaram taxas de participação entre 40% e 100% das sessões previstas (participação média de 77%). O grupo final (n=8) ficou constituído por 5 indivíduos do sexo masculino e 3 indivíduos do sexo feminino.

**Grupo de exercício domiciliário (*Home-Based, HB*)** – 15 pacientes (4H; 11M) aceitaram participar no programa domiciliário e efectuaram durante 6 meses exercício domiciliário.

**Grupo de controlo (GC)** – Dezasseis pacientes (13H e 3M) efectuaram apenas os dois momentos de avaliação na faculdade de Motricidade Humana e constituíram este grupo. Não foi solicitado qualquer forma de exercício físico, nem dado qualquer aconselhamento nesta componente. Não foi solicitado que mantivessem estilos de vida sedentários ou que se inibissem de praticar qualquer forma de actividade física. Foi dada informação verbal, quando solicitada, sobre os valores obtidos na avaliação da condição física. Quando expressamente solicitado pelo paciente, foi dada informação sumária sobre estilos de vida activos e a sua importância.

As características de todos os pacientes submetidos ao primeiro momento de avaliação (n=48) encontram-se no artigo “Body Composition, Muscle Strength, Physical Disability Risk and Functional Capacity in Liver Transplanted Familial Amyloidotic Polyneuropathy” (estudo 2), numa comparação de variáveis com um grupo de indivíduos sem polineuropatia amiloidótica familiar. Pretendeu-se com este estudo, verificar alterações e fundamentar a necessidade de programas de exercício (aceite para publicação em 03/02/2011 na revista *Clinical Transplantation*; ID 818270-695431/CTR1436)

As características dos indivíduos submetidos ao programa de intervenção (n=39) encontram-se no artigo “Supervised Exercise Versus Home-Based Exercise on Body Composition, Strength, Walking Capacity, Levels of Physical Activity and Quality of Life of Familial Amyloidotic Polyneuropathy Patients Submitted to a Liver Transplant” (estudo 3). (Em submissão).

## 4. VARIÁVEIS DEPENDENTES

A variável dependente é a variável cujos valores são os resultados (*outcomes*) de um estudo, também chamada resposta ou variável critério <sup>(183)</sup>. As variáveis dependentes analisadas neste estudo referem-se às variáveis associadas à composição corporal, á força muscular, á qualidade muscular, á capacidade funcional, á qualidade de vida percebida e aos níveis de actividade física.

### 4.1. Composição Corporal

As alterações específicas na composição corporal após o transplante são pouco claras, em parte devido à diversidade de metodologias de avaliação da composição corporal.

Para este estudo foram analisadas:

- O peso corporal total (kg),
- O índice de massa corporal (IMC) ( $\text{kg/m}^2$ ),
- A massa magra total (= massa isenta de gordura total – massa óssea total) (kg)
- A massa gorda (MG) absoluta (kg) e relativa (%) total
- A massa magra dos membros superiores e do membro inferior dominante (kg) (figura 1)
- A massa magra de 3 regiões de interesse: R1 ou antebraço direito; R2 ou antebraço esquerdo e R3 ou coxa dominante (kg) (figura 1)
- A massa muscular esquelética total (MMET) (kg)
- A massa óssea total (densidade mineral óssea – DMO em  $\text{g/cm}^2$ ) e da região do fémur proximal.



Figura 2 – Imagem do *scan* da absorciometria de duplo raio X (DXA) (QDR-Explorer - Hologic, Waltham, MA; Fan bean mode) de corpo inteiro, sub-regiões e regiões de interesse.

#### 4.2.Capacidade Funcional

Neste estudo a capacidade funcional foi determinada através da avaliação da distância percorrida em metros, no teste 6 minutos de marcha (6MWT) e também através da capacidade de trabalho dispendida na marcha ou capacidade para a marcha (WCp ou walking capacity) resultante do produto do nº de metros percorrido no 6MWT pelo peso do indivíduo<sup>(184-190)</sup>.

#### 4.3. Força Muscular

A força muscular e a resistência muscular são componentes mensuráveis da aptidão física relacionada com a saúde<sup>(191, 192)</sup> e que podem contribuir para manter ou melhorar a massa isenta de gordura, a integridade musculotendinosa, a massa óssea, a tolerância à



glicose e a capacidade para efectuar as actividades da vida diária <sup>(191)</sup>. A força muscular pode ser definida como a força máxima que pode ser gerada por um músculo ou grupo muscular específico e é específica para o grupo muscular, tipo de contracção, velocidade de contracção e articulação a mensurar <sup>(193)</sup>.

A sarcopénia, embora conceptualmente associada ao envelhecimento, é caracterizada por baixos valores de massa muscular, elevada acumulação de gordura no músculo, diminuição da força e qualidade muscular e baixo desempenho físico <sup>(194-198)</sup>. Parece estar relacionada com a incapacidade física <sup>(199)</sup> incluindo alterações na marcha, na mobilidade e na realização de actividades da vida diária <sup>(200)</sup>, mas responde facilmente e positivamente ao treino de resistência <sup>(195)</sup>, embora a manutenção ou mesmo ganho de massa magra não previna necessariamente a perda de força <sup>(196)</sup>. Estudos recentes parecem mostrar que a força muscular pode ser mais importante do que apenas a massa muscular na predição do risco de incapacidades <sup>(199, 201)</sup> ou mesmo de mortalidade <sup>(201)</sup>, enquanto outros estudos referem que clinicamente seria mais importante prevenir a diminuição da força do que a diminuição da massa muscular <sup>(202)</sup>.

Alguns estudos referem que a correlação entre a força de preensão e a força de grupos musculares do membro inferior parece ser moderadamente elevada (0,70 a 0,72) <sup>(203)</sup> e que, tanto a força de preensão como a força do quadríceps parecem ter o mesmo valor preditivo para a mortalidade <sup>(201, 204)</sup>. Tanto a força de preensão como a força de extensão do quadríceps estão positivamente relacionados com os níveis de actividade física <sup>(205)</sup>. Sendo assim, um método simples e robusto como a avaliação da força de preensão combinado, se possível, com a avaliação por DEXA poderia ser uma boa forma de determinação do nível de sarcopénia, do risco de incapacidade futura <sup>(194, 203)</sup> e mesmo de mortalidade <sup>(201)</sup>.

#### ***4.3.1. Força de Preensão***

Porque as alterações sensitivas e motoras a nível dos membros superiores e mais especificamente nas mãos, são frequentes nos doentes com PAF, a medição dos níveis de força mostrou-se pertinente, sendo importante e de referencia para a análise do seu impacto nas actividades da vida diária.

#### ***4.3.2. Força isométrica do quadríceps***

Embora exista alguma evidência em como os exercícios de fortalecimento melhoram a força muscular em neuropatias periféricas <sup>(156)</sup>, não existe ainda absoluto consenso quanto à maior eficácia de programas de treino de resistência aeróbia versus programas de treino da força <sup>(156)</sup> tornando-se assim imprescindível a avaliação da força muscular. Nesta população, a avaliação da força muscular do quadríceps, pela sua participação nas actividades da vida diária e em todas as actividades estáticas ou dinâmicas parece-nos absolutamente pertinente.

### **4.4. Qualidade Muscular**

Foi demonstrado em anteriores estudos que a qualidade muscular (QM) seria um indicador do estado de saúde e um preditor de mortalidade <sup>(201, 206)</sup> bem como um melhor indicador da função muscular do que apenas a força <sup>(197)</sup>. Adicionalmente à quantidade de massa muscular a QM pode ser um importante determinante da perda de força muscular relacionada com o envelhecimento <sup>(196)</sup>.

Indivíduos mais jovens apresentaram melhores valores para a qualidade muscular do que indivíduos mais velhos <sup>(207)</sup>.

À semelhança de outros estudos <sup>(196, 206-210)</sup> a qualidade muscular (QM) ou força específica foi definida como a força por unidade de massa muscular. No nosso estudo as variáveis de qualidade muscular analisadas foram as variáveis calculadas pela razão entre:

- A força de preensão da mão direita (*Peak Force* em kg) e a massa magra do antebraço direito (R1)
- A força de preensão da mão esquerda (*Peak Force* em kg) e a massa magra do antebraço esquerdo (R2)
- A força de preensão direita ou esquerda (*Peak Force* em kg) e a massa magra do membro superior respectivo.
- A força isométrica do quadríceps dominante (*Peak Torque* em Nm) e a massa magra do membro inferior dominante
- A força isométrica do quadríceps dominante (*Peak Torque* em Nm) e a massa magra da coxa dominante em kg (R3),

#### 4.5. Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde

A qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS) pode ser definida como “um constructo multidimensional que reflecte o bem-estar físico e psicológico global do indivíduo” <sup>(96, 98)</sup> e complementa a definição de saúde preconizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) que define a saúde como um “estado de completo bem-estar físico mental e social e não apenas a ausência de doença” <sup>(94)</sup>. Medir a qualidade de vida em saúde pode tornar-se complexo devido à necessidade de conjugar a objectividade dos resultados com a subjectividade da percepção de qualidade de vida <sup>(93, 110, 211)</sup>

#### **4.6. Níveis de Actividade Física Referida (7D-PAR)**

A actividade física foi definida como “qualquer movimento do corpo produzido pelo sistema músculo-esquelético que resulta num dispêndio energético” <sup>(212)</sup>. A actividade física (ou a ausência dela) é considerada como um importante factor de risco associado a muitas doenças crónicas <sup>(212-214)</sup> e à percepção do estado de saúde <sup>(214)</sup>. Muitos dos estudos que se debruçam sobre doenças crónicas incorporam já a avaliação dos níveis de actividade no seu desenho experimental.

Para avaliar os níveis de actividade física referida foram utilizadas as variáveis tempo dispendido em actividades de intensidade moderada e intensa nos últimos 7 dias bem como o tempo dispendido em exercícios de força e flexibilidade (minutos por dia e dias por semana) nos últimos 7 dias.

## 5. INSTRUMENTOS E PROTOCOLOS DE AVALIAÇÃO

### 5.1. Avaliação das variáveis de composição corporal

O peso e a altura foram medidas utilizando uma balança com craveira (SECA, Hamburgo, Alemanha) até à 0,1kg e 0,5 cm mais próximos respectivamente. O índice de massa corporal (IMC) ( $\text{kg/m}^2$ ) foi calculado para o peso e altura respectiva.

A densitometria de duplo raio X (DEXA) é um método não-invasivo, válido, reprodutível e conciso de avaliação da massa gorda, massa isenta de gordura e massa óssea do corpo inteiro ou de regiões específicas, e a técnica mais usada para avaliar a composição corporal <sup>(194, 215, 216)</sup>.

À semelhança de outros estudos que avaliaram a composição corporal de indivíduos transplantados <sup>(129, 141, 217-219)</sup> ou de indivíduos PAF não transplantados <sup>(220)</sup> a metodologia escolhida foi a DEXA (QDR Explorer – Hologic, Waltham, MA, USA; Fan bean mode). Todos os *scans* e todas as análises dos *scans* foram efectuados pelo mesmo avaliador. O coeficiente de precisão encontrado, conforme definido por Lohman e Chen (2005) <sup>(215)</sup> ( $\sqrt{(\text{peso}/\text{altura em cm})}$ ) foi de  $0.62 \pm 0.06$ , valor abaixo de 0.72 definido por este autor como o valor acima do qual a precisão da avaliação da composição corporal por DEXA se encontra diminuída.

As instruções para a avaliação da composição corporal foram fornecidas aos pacientes verbalmente e por escrito na carta convocatória enviada (anexo 2) e incluía <sup>(216)</sup> a recomendação de jejum de 3 horas (sólidos, café, tabaco ou álcool) e a recomendação de evitar actividade física intensa nas 24 horas prévias à avaliação.

A metodologia de avaliação da composição corporal utilizada bem como os respectivos dados obtidos, encontram-se descritos no estudo 2 (“Body Composition, Muscle Strength, Physical Disability Risk and Functional Capacity in Liver Transplanted Familial Amyloidotic Polyneuropathy”) e estudo 3 (“Supervised Exercise Versus Home-Based Exercise on Body Composition, Strength, Walking Capacity, Levels of Physical Activity and Quality of Life of Familial Amyloidotic Polyneuropathy Patients Submitted to a Liver Transplant”)

## **5.2. Avaliação das variáveis de capacidade funcional**

A capacidade funcional foi avaliada quer através da distância (metros) percorrida no teste 6 minutos de marcha (6MWT) quer através da capacidade para a marcha (WCp).

O 6MWT é um teste de terreno, submáximo, referenciado em muitos estudos<sup>(221)</sup> sendo mesmo recomendado em pacientes descondicionados ou com grandes limitações funcionais<sup>(222)</sup>. É um teste que tem tido uma ampla aplicação na investigação principalmente em estudos que recaiam sobre populações específicas, nomeadamente populações portadoras de doença cardiopulmonar nomeadamente doença pulmonar crónica obstrutiva<sup>(221)</sup> doença cardíaca, pacientes com *pacemaker*<sup>(223, 224)</sup>, doença vascular periférica, obesos<sup>(225)</sup>. Também foi utilizado em pacientes com doença hepática crónica<sup>(226, 227)</sup>, pacientes submetidos a transplante de órgãos<sup>(189, 228, 229)</sup>, como preditor de morbilidade e mortalidade<sup>(188, 221, 230, 231)</sup> e para quantificar alterações antes e depois de uma intervenção<sup>(221)</sup>.

O teste de 6 minutos de marcha (6MWT) é um teste prático simples, fácil de aplicar, bem tolerado pelos pacientes, que permite avaliar em condições não laboratoriais a resposta cardíaca e pulmonar ao exercício<sup>(221, 232)</sup> através da distância

percorrida (em metros) durante 6 minutos. Avalia a capacidade funcional submáxima e os pacientes devem escolher a velocidade de marcha ou intensidade do esforço que puderem. Se necessário podem abrandar ou parar e depois retomar a marcha até completarem os 6 minutos, uma vez que o objectivo é quantificar a distância percorrida durante os 6 minutos. Reflecte melhor a capacidade para efectuar as actividades da vida diária (AVD) que outros testes de marcha, como o *shuttle-test* ou o nº de degraus subidos<sup>(221, 223, 225, 232, 233)</sup>, dado que as AVD são actividades que na sua maioria requerem um esforço submáximo<sup>(147)</sup> e adicionalmente a marcha é uma actividade familiar a qualquer indivíduo<sup>(234)</sup>. Parece também correlacionar-se com indicadores de qualidade de vida<sup>(221, 235)</sup> bem como com a força muscular<sup>(236)</sup>.

O 6MWT revelou uma associação inversa com o *score* de MELD (para pacientes com doença hepática crónica, não PAF)<sup>(227)</sup>.

Melhorias superiores a 70m mostraram ser clinicamente importantes independentemente da sua significância estatística<sup>(233, 237)</sup>, embora em populações com maiores limitações funcionais a diferença de 54 metros entre testes, apareça associada a diferença clínica significativa<sup>(188, 223, 224)</sup>.

Em 2002, a American Thoracic Society publicou as linhas orientadoras<sup>(221)</sup> para a aplicação do 6MWT as quais foram seguidas neste estudo. Os testes foram efectuados individualmente no interior de um pavilhão desportivo, sem prática prévia, num percurso rectangular de perímetro igual a 50m (maior lado 20m), fornecendo ordens estandardizadas aos quatro minutos e aplicado sempre pelo mesmo avaliador. De modo a minimizar a variabilidade intra-dia (primeira e segunda avaliação), mantiveram-se entre a primeira e a segunda avaliação, as características de espaço e momento do dia.

Estudos efectuados em indivíduos submetidos a transplante cardíaco mostraram que embora a distância percorrida no 6MWT possa ser utilizada como método alternativo para avaliação da capacidade funcional não determina com precisão o  $\text{VO}_2\text{máx}$  (utilizando equações preditivas). A WCp definida pelo produto da distância percorrida no 6MWT pelo peso corporal, avalia a tolerância ao exercício e parece reflectir melhor que o 6MWT o trabalho envolvido na marcha <sup>(184)</sup>. Dado que discrimina as diferenças de peso, esta variável estima tanto o trabalho envolvido como o dispêndio energético expresso pela força (peso)  $\times$  distancia <sup>(185, 190)</sup>. A WCp foi utilizada noutros estudos <sup>(184, 186, 189, 190)</sup> para avaliar a capacidade funcional associada ao teste 6MWT. No entanto a WCp ao apresentar uma relação muito mais forte com o  $\text{VO}_2$  tanto no limiar ventilatório como no pico do exercício, pode ser utilizado como uma boa aproximação ao  $\text{VO}_2\text{máx}$  (e à capacidade funcional) nestes pacientes <sup>(189)</sup>. Alguns autores <sup>(186, 188)</sup> sugerem utilizar a WCp para avaliar a tolerância ao exercício quando a realização de um teste de exercício cardiopulmonar não seja possível por qualquer razão.

A avaliação e análise dos dados obtidos na capacidade funcional expressa quer pelo número de metros percorridos no 6MWT quer pela WCp foi feita no estudo 2 e no estudo 3.

### **5.3. Avaliação das variáveis de força e qualidade muscular**

A força de preensão foi avaliada com um dinamómetro portátil e computadorizado (E-Link; H400, hand kit, Biometrics Ltd, Gwent, UK) que permite avaliar a força isométrica em cinco níveis de preensão diferentes (sensibilidade de 0,1 lb). Todos os



testes foram precedidos de mobilização articular activa da mão e alongamento estático lento dos músculos flexores da mão.

A descrição da metodologia utilizada para a avaliação da força de preensão e respectivos dados obtidos encontram-se no estudo 1 (“Alterações da força de preensão em portadores de Polineuropatia Amiloidótica Familiar”; Acta Med Port. 2010; 23(5):803-810) e também nos estudos 2 e 3.

A força muscular isométrica do quadricipete (contração voluntária máxima ou MVC) foi medida num dinamómetro isocínético (Biodex, system 3, Biodex Medical Systems, Shyrley, NY, USA), num ângulo articular do joelho de 30° a partir da extensão máxima no membro inferior dominante.

Todos os indivíduos foram testados na posição de sentado com o tronco apoiado e devidamente estabilizado, com flexão da anca de aproximadamente 100°, e estabilização da pélvis e coxa da perna a testar<sup>(238, 239)</sup>. O ponto de apoio foi colocado próximo de tornozelo<sup>(140, 207)</sup>.

As medições da força muscular foram consistentemente efectuadas pelo mesmo avaliador e foi dado encorajamento verbal aos indivíduos durante a realização.

Todos os testes foram precedidos de adequado aquecimento e alongamento estático lento<sup>(216, 240)</sup> do quadricipete. O procedimento foi explicado e demonstrado a todos os pacientes.

A metodologia de avaliação da força isométrica do quadricipete e respectivos dados obtidos, encontram-se descritos no estudo 2 e estudo 3.

A descrição e análise da variável qualidade muscular, encontra-se nos estudos 2 e 3. No estudo 2 foi analisado a qualidade muscular como razão entre a força e a massa magra

do membro inferior dominante bem como a razão entre a força e a massa magra das 3 regiões de interesse (antebraço direito, antebraço esquerdo e coxa dominante). No estudo 3 foi analisada a qualidade muscular como a razão entre a força e a massa magra dos membros superiores e do membro inferior dominante.

#### **5.4. Avaliação da variável qualidade de vida**

A percepção individual do estado de saúde foi medida através do questionário genérico Medical Outcome Study-36 item short-Form Health Survey (SF-36<sup>®</sup>), utilizado em múltiplos contextos clínicos e não clínicos para avaliar o estado de saúde<sup>(241)</sup>. Tem sido o instrumento mais utilizado para medir a QVRS em transplantes hepáticos<sup>(93, 94)</sup> e o instrumento utilizado em estudos com doentes PAF submetidos a transplante hepático<sup>(142, 242)</sup>.

Este questionário foi desenhado para medir através de 36 itens, 8 das mais importantes áreas relacionadas com a saúde, que se presume serem universais representando funções humanas básicas e de bem-estar<sup>(79, 243)</sup> (funcionamento físico, desempenho físico, dor corporal, percepção geral de saúde, vitalidade, saúde mental, funcionamento social e desempenho emocional) agrupadas em dois componentes (físico e mental) e baseia-se na percepção que os pacientes têm sobre a sua própria saúde<sup>(244)</sup> e que parece estar também relacionado com a predição da mortalidade<sup>(105, 241, 244)</sup>. O somatório de *scores* dos 36 itens é transformado numa escala de 0 (pior percepção de saúde) a 100 (a melhor percepção de saúde)<sup>(99)</sup>, providenciando uma descrição bastante sensível dos problemas que os pacientes submetidos a transplante de fígado, podem experienciar<sup>(99)</sup>. A sua consistência interna varia entre 0,77-0,94, avaliado numa população de pacientes com doença hepática crónica em lista activa para transplante<sup>(94)</sup>.

Em estudos com populações submetidas a transplante de órgãos mostrou também boa consistência interna ( $\alpha \geq 0,83$ )<sup>(95)</sup>.

### **5.5. Avaliação da variável nível de actividade física**

Para a avaliação das diferentes dimensões da actividade física existem medidas subjectivas como os questionários<sup>(212)</sup> e medidas objectivas como por exemplo a medição do dispêndio energético total, com a água duplamente marcada, câmaras respiratórias ou sensores de movimento (ex: pedómetros e acelerómetros). Os questionários de actividade física, são importantes nos estudos populacionais porque não alteram o comportamento do indivíduo que está a ser avaliado, são práticos, aplicáveis à população em estudo e são precisos. Os questionários podem ainda variar entre ser auto-administrados ou de entrevista estruturada. Podem ainda referir-se à actividade física habitualmente efectuada ou questionarem sobre a actividade física efectuada na última semana, mês, ano, etc. Podem ainda, ser utilizados diários de actividade física.

O questionário utilizado neste estudo, o Seven-Day Physical Activity Recall (7D-PAR) é uma entrevista semi-estruturada que estima quanto tempo é que cada indivíduo despende em actividade física no geral e em actividades de força e flexibilidade nos 7 dias anteriores à entrevista. Apenas actividades de intensidade moderada ou intensa são consideradas<sup>(245)</sup>, bem como períodos de tempo superiores a 10 minutos, dado que é ainda pouco claro quais os possíveis benefícios de períodos de tempo inferiores a 10 minutos<sup>(246)</sup>. A partir do tempo dispendido em actividades de intensidade moderada (3,0-6,0 METs) e elevada ou vigorosa (> 6,0 METs) pode ser estimado o dispêndio diário de kilocalorias de cada indivíduo<sup>(245)</sup>.

O 7D-PAR foi utilizado em vários estudos epidemiológicos e de validação <sup>(245, 247)</sup> verificando-se ser mais adequado que o IPAQ <sup>(248)</sup> e apresentando uma correlação moderada com a avaliação por acelerómetros <sup>(249)</sup>. Apresentou também noutros estudos uma correlação com a percepção dos benefícios do exercício mas não com a percepção das barreiras ao exercício <sup>(250)</sup>.

As recomendações para a quantidade mínima de exercício suficiente para promover e manter a saúde para indivíduos entre os 18 e os 65 anos são de 30 minutos diários de actividade física aeróbia de intensidade moderada pelo menos 5 dias por semana ou um mínimo de 20 minutos de actividade física aeróbia de intensidade elevada 3 dias por semana ou combinações entre actividade moderada e intensa <sup>(246, 251)</sup>. Dado que parece existir uma relação inversa entre todas as causas de mortalidade e a força e resistência muscular, deve ser adicionalmente associado num mínimo de 2 dias por semana não consecutivos, treino de força e resistência muscular <sup>(246)</sup>, efectuando 8-10 exercícios para os grandes grupos musculares, com 8-12 repetições em cada exercício. Devido à relação entre diferentes relações dose-resposta do exercício físico com a saúde, para induzir melhorias na condição física, reduzir o risco de doenças crónicas ou incapacidades ou prevenir indesejados aumentos de peso, poderá ser benéfico aumentar estes níveis mínimos recomendados <sup>(246)</sup>.

O questionário 7D-PAR foi utilizado para verificar as recomendações internacionais para a quantidade mínima de exercício efectuado e foi aplicado de acordo com o respectivo manual de entrevista <sup>(252)</sup> para analisar quanto tempo e qual o tipo e intensidade da actividade física efectuada pelos indivíduos deste estudo.

## 5.6. Organização dos procedimentos de avaliação

Na medição das variáveis dependentes em estudo a sequência utilizada foi a recomendada pelo American College of Sports Medicine (ACSM) <sup>(191, 216)</sup>: avaliação da composição corporal (DEXA), capacidade funcional (6MWT), avaliação da força muscular (preensão e isométrica do quadríceps) <sup>(191)</sup> e no final a aplicação dos questionários (SF-36 e 7D-PAR). Entre a avaliação da composição corporal e a avaliação da capacidade funcional todos os pacientes ingeriram uma refeição estandardizada, composta por um sumo não gaseificado, um pão com fiambre e queijo e uma peça de fruta (maçã ou pêra). Este intervalo teve uma duração média de 20 minutos.

Todos os procedimentos, preparação correcta e sequência de avaliação foram explicados verbalmente e reforçados na carta convocatória (anexo 2) enviada a todos os pacientes previamente a cada avaliação. Todos os procedimentos de avaliação foram efectuados num único dia e a duração média foi de 2h30min por paciente.

Previamente havia já sido feito a caracterização do paciente e estratificação do risco através da consulta do respectivo processo clínico no Hospital de Curry Cabral. Foi preenchido o consentimento informado pelo doente. O avaliador foi sempre o mesmo em todas as variáveis e em todos os momentos.

Devido às características da população em estudo, tanto clínicas como geográficas, o momento de avaliação foi coordenado com a consulta de transplante da unidade hepatobiliopancreática e de transplantação do hospital de Curry Cabral. Esta coordenação foi efectuada no sentido de conciliar no mesmo dia, a avaliação na Faculdade de Motricidade Humana e a consulta para os doentes que se deslocavam de zonas mais distantes e sobretudo para manter os pré-requisitos do protocolo de

avaliação nomeadamente no que concerne à avaliação da composição corporal. De realçar que a maioria destes doentes se deslocavam em jejum, de zonas como o norte de Portugal (Braga, Vila do Conde, Póvoa de Varzim, etc.) para efectuarem análises em jejum no hospital de Curry Cabral no dia da consulta.

Todas as marcações foram efectuadas telefonicamente ou quando possível, pessoalmente e confirmadas por carta convocatória com explicação concisa do local de avaliação (anexo 2).

## 6. VARIÁVEL INDEPENDENTE

A variável **independente** é a variável explicativa ou variável preditiva <sup>(183)</sup>. Neste estudo a variável independente foi o programa de intervenção que foi operacionalizado de duas formas:

- Exercício Físico Combinado Supervisionado – grupo exercício supervisionado (GES)
- Exercício Físico Combinado Domiciliário ou *Home-Based* – grupo exercício domiciliário (GHB)

As sessões de exercício foram constituídas por exercício aeróbio, exercícios de resistência muscular, de equilíbrio e sensoriomotor.

O equipamento utilizado neste estudo foi equipamento Thera-Band<sup>®</sup> e no total, por cada participante, foi constituído um Kit com o seguinte equipamento (figura 2):

- 4 Bandas de resistência progressiva (progressivamente 1 amarela, 1 vermelha, 1 verde e 1 azul).
- 2 Stability Trainer<sup>®</sup>, verdes (pouco instáveis).
- 1 Exercise ball<sup>®</sup> (tamanho médio, 45cm ou 55 cm de diâmetro – verde ou vermelha).
- 2 Bola de exercício para mãos (progressivamente 1 vermelha e 1 azul).
- 2 FlexBar<sup>®</sup> (progressivamente 1 vermelha e 1 verde).



Figura 3 – Equipamento Thera-Band utilizado: bolas de prensão, flex-bar, stability trainer, bandas elásticas e exercise balls.

A resistência elástica progressiva (bandas elásticas, bolas, tubos elásticos, placas instáveis ou *stability trainers*, etc) tem sido utilizada em diferentes estudos nas áreas da aptidão física e da reabilitação clínica num leque alargado de populações <sup>(253-256)</sup> e também em programas de exercício domiciliários <sup>(159, 162, 166-168, 178)</sup> por possuir numerosas vantagens nomeadamente baixo custo, simplicidade de uso, o facto de ser portátil e a versatilidade entre outras <sup>(254, 257)</sup>. Existem diferentes marcas de equipamentos de resistência elástica progressiva (Thera-Band, Dynaband, etc) mas neste estudo todo o equipamento utilizado foi da Thera-Band®.

Foram ensinados os procedimentos de segurança para a utilização deste equipamento nomeadamente a não utilização de anéis e unhas muito compridas durante os exercícios (manutenção da qualidade e segurança dos equipamentos) a não extensibilidade das bandas acima dos 100% (raramente até aos 150%) e a correcta arrumação e manutenção dos equipamentos fora do tempo de utilização (longe da exposição solar e de temperaturas extremas), tal como preconizado pelo fabricante (Thera-Band®). As bandas da marca utilizada neste estudo têm a relação entre a extensibilidade e a força solicitada, cientificamente provada para as diferentes resistências (quadro V) <sup>(253, 257, 258)</sup>.



Quadro V – Relação entre a força e o alongamento das bandas utilizadas (kg) (adaptado de Page e col. 2000 e de Hughes e col, 2003 <sup>(257, 258)</sup>).

	<b>Amarela</b>	<b>Vermelha</b>	<b>Verde</b>	<b>Azul</b>
<b>25%</b>	0.5	0.7	0.9	1.3
<b>50%</b>	0.8	1.2	1.5	2.1
<b>75%</b>	1.1	1.5	1.9	2.7
<b>100%</b>	1.3	1.8	2.3	3.2
<b>125%</b>	2.5	2.0	2.6	3.7
<b>150%</b>	1.8	2.2	3.0	4.1

## **6.1. Prescrição do exercício**

### **6.1.1. Componente aeróbia**

Para definir a intensidade na componente aeróbia foram utilizados os níveis de percepção subjectiva de esforço (PSE) (RPE de Borg 6-20) <sup>(259)</sup>. Foram utilizados diferentes ergómetros e exercícios de mobilidade utilizando grandes grupos musculares, nunca ultrapassando o nível 14 (um pouco intenso) na PSE. Para o grupo GES os ergómetros utilizados foram a bicicleta ergométrica, o tapete rolante e o remoergómetro. No grupo GHB foram utilizados essencialmente a marcha e os exercícios utilizando grandes grupos musculares.

### **6.1.2. Componente resistência muscular**

A resistência muscular foi trabalhada também utilizando os níveis de percepção subjectiva de esforço (RPE de Borg 6-20) <sup>(259)</sup> nunca ultrapassando o nível 14 (um pouco intenso).

Os exercícios de resistência muscular foram efectuados utilizando equipamentos Thera-Band<sup>®</sup> e também com outros equipamentos (pesos livres, alteres, exercícios utilizando o peso corporal, etc.). Para o grupo de exercício domiciliário apenas foram utilizados equipamentos Thera-Band<sup>®</sup>. A resistência das bandas elásticas aumentava a cada 6 semanas. Progressivamente amarela, vermelha, verde e azul.

Estes exercícios foram efectuados em 1 a 2 séries, 8-15 repetições para cada um dos 8 a 10 exercícios escolhidos por sessão.

### **6.1.3. Exercícios de equilíbrio e sensoriomotor**

Os exercícios específicos de equilíbrio e sensoriomotores foram efectuados com equipamento Thera-Band<sup>®</sup> especialmente stability trainer e flex-bar, em 1 a 2 exercícios de duração até 40 segundos cada com 2 repetições com 20 segundos de repouso entre repetições, ou em acções associadas aos exercícios de resistência muscular.

## **6.2. Estrutura das sessões de exercício**

Cada sessão de exercício foi organizada tendo em conta as recomendações para sessões de exercício: período de aquecimento, período fundamental e retorno à calma <sup>(191)</sup> (quadro VI).

Quadro VI – Tipologia das sessões de exercício (exercício supervisionado e exercício domiciliário).

	Tipo	Objectivo
<b>Aquecimento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exercícios utilizando grandes grupos musculares</li> <li>• Marcha</li> <li>• Exercícios utilizando ergómetros (passadeira rolante, bicicleta, remo)</li> <li>• Alongamentos.</li> <li>• 10-15 min/sessão</li> <li>• PSE entre 9 e 13.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Facilitar a transição do repouso para o exercício</li> <li>• Aumentar o fluxo sanguíneo e a taxa metabólica de repouso bem como a temperatura corporal de acordo com as necessidades do período fundamental.</li> <li>• Diminuir o risco de lesão ou dor muscular pós-exercício</li> </ul>
<b>Fundamental</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exercícios aeróbios – ergómetros ou exercícios com grandes grupos musculares – 10-20 min/sessão.</li> <li>• Exercícios de Resistência muscular - exercícios com equipamentos Thera-Band® e outros equipamentos (alteres, pesos, etc.). 10-15 min/sessão.</li> <li>• Exercícios de equilíbrio e sensoriomotor - exercícios com equipamento Thera-Band®. 5min/sessão</li> <li>• 30-40 min/sessão</li> <li>• PSE 11-14 correspondendo a intensidade baixa a moderada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melhoria da aptidão física</li> <li>• Desenvolver a resistência cardiovascular e a resistência muscular</li> </ul>
<b>Retorno à calma</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Marcha lenta</li> <li>• Relaxamento</li> <li>• Alongamentos dos grupos musculares mais utilizados na sessão de exercício</li> <li>• PSE entre 6 e 9.</li> <li>• 10-15 min/sessão</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Permitir uma recuperação gradual da frequência cardíaca, pressão arterial e estrutura musculotendinosa</li> </ul>

A motivação e a adesão a programas de exercício físico foram um dos maiores desafios nesta população pelo que o tipo de exercícios deveria ser o mais variado possível ao longo de 24 semanas, especialmente no GES.

Em qualquer dos grupos de exercício (supervisionado – GES ou *home-based* – GHB) nenhum participante efectuou exercícios que implicassem trabalho dinâmico da parede abdominal antes dos 6 meses pós-transplante, como forma de protecção de uma possível fragilidade pós-cirúrgica da parede abdominal.

### **6.3. Programa de Exercício Supervisionado**

As sessões foram trissemanais com duração média de 60 minutos.

Todas as sessões de exercício do grupo GES decorreram no ginásio da Clínica Sagrado Coração de Jesus, em Lisboa. As características deste espaço adequaram-se de forma excelente ao grupo de pacientes em questão, dado este ser um espaço pequeno mas amplo, bem ventilado, com boas acessibilidades e que nas sessões de exercício destes pacientes raramente acumulava qualquer outro praticante de outros programas de exercício físico formal. Dadas as características destes pacientes essencialmente no que respeita à imunosupressão, estas características foram uma garantia de maior adesão, maior segurança e menor risco para o programa.

Dado que todos os pacientes eram portadores de *pace-maker* toda a sessão era monitorizada pela PSE (<15) e os níveis de pressão arterial eram avaliados no início da sessão, no final de cada exercício em ergómetro e no final da sessão.

#### **6.4. Programa de Exercício Domiciliário (*Home-Based*)**

Foi solicitado aos participantes deste grupo que efectuassem o programa de exercícios pelo menos 3 vezes por semana.

Os participantes deste grupo efectuaram exercício físico em casa, com equipamento Thera-band® (bandas elásticas®, bolas de prensão e bastões ou flexBar® de diferentes resistências; bolas de exercício ABS® e stability trainer ou placas de estabilidade) (figura 3).

A primeira sessão foi presencial para explicar o programa, cuidados com o equipamento e demonstração dos exercícios.

Mensalmente, durante 6 meses e de forma supervisionada foi fornecido suporte bibliográfico (6 livros de exercícios), novo equipamento a acrescentar ao já existente e explicados os exercícios que porventura fossem novos. Um exemplo do suporte bibliográfico de uma sessão tipo (sessão 1, 1ª quinzena) encontra-se no anexo 3.

Os feed-back's foram dados quinzenalmente por telefone. Quando fosse geograficamente possível ou quando os pacientes se deslocavam à consulta de transplante para avaliação clínica regular, os feed-back's eram fornecidos de forma supervisionada.

Em cada mês e em cada livro de exercícios a progressão do esforço foi efectuada pelo aumento do número de séries, passando de uma para duas series de repetições (8-15 repetições) em cada 1 dos exercícios e pela intensidade dos exercícios com o aumento da resistência do equipamento fornecido.

No final de cada quinzena de exercícios (inserido em cada livro de exercícios) era solicitado que o participante preenchesse um questionário construído para o efeito. Este questionário incidia sobre os exercícios e equipamento utilizado e pretendia aferir da dificuldade de execução de cada um dos exercícios solicitados e da adequação do equipamento fornecido bem como da sessão no seu global (tempo de duração, qualidade do manual de exercícios, dificuldade global, etc.) (anexo 4). Os resultados mais importantes encontram-se descritos no anexo 5.

Pelos resultados obtidos com as respostas a este questionário, este programa de exercícios de características domiciliárias parece-nos bastante bem adequado à população em estudo.

## **7. ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Para a análise dos dados obtidos foi utilizado o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Statistics 16.0 for Windows®, SPSS Inc, Chicago, USA).

A significância estatística escolhida foi de  $p < 0.05$ .

Para a descrição e caracterização da amostra foram utilizadas medidas de tendência central (médias) e de dispersão (desvio padrão, amplitude, valor máximo e valor mínimo), para todas as variáveis e para os diferentes grupos.

Os dados foram testados quanto à sua normalidade e homogeneidade de variâncias com os testes de Shapiro-Wilk e Levene's respectivamente.

No estudo 1 (análise e comparação da força de preensão) utilizou-se o teste ANOVA com análise posthoc para a comparação entre os três grupos (PAF transplantados, PAF não transplantados e indivíduos saudáveis), nas diferentes variáveis.

No estudo 1 e no estudo 2 foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson ou no caso das variáveis em que a distribuição não verificava a normalidade, o coeficiente de Spearman, para estudar as possíveis associações entre as diferentes variáveis. No estudo 2 os coeficientes de correlação foram comparados entre os grupos utilizando o procedimento descrito por Zar <sup>(260)</sup>.

No estudo 2, nas variáveis com distribuição normal (distribuição de Gauss) as comparações entre grupos (indivíduos PAF e indivíduos controlo) foram feitas utilizando o teste *t* para amostras independentes. Nas variáveis onde a normalidade não era verificada foram efectuados testes de *Mann-Whitney U*.

No estudo 3 (resultados do programa de intervenção), a análise das características entre os 3 grupos (grupo de exercício supervisionado, grupo de exercício domiciliário e grupo controlo) foi efectuada utilizando o teste one-way ANOVA.

Para a comparação dos grupos utilizou-se o teste ANOVA de medidas repetidas num design 2 (pré vs post exercício) por 3 (grupos) para avaliar a eficiência do programa de exercício. Quando se verificou a existencia de interacção foram efectuados one-way ANOVA ou Kruskal-Wallis one-way ANOVA by ranks nas variáveis do segundo momento de avaliação. Na presença de diferenças significativas foram efectuadas comparações post-hoc de Scheffé ou Conover and Iman (261).

Da mesma forma, quando se verificou a existência de interacção, foram utilizados testes *t* para amostras emparelhadas ou nas variáveis onde não se verificou a normalidade, o

teste Wilcoxon signed-rank-test, para avaliar o efeito do tempo (diferenças entre pré e pós intervenção em cada grupo).

## **8. REFERENCIAS**

1. Dawson B, Trapp RG. Basic & Clinical Biostatistics. Fourth edition ed. New York: McGraw-Hill; 2004.
2. Chetta A, Zanini A, Pisi G, Aiello M, Tzani P, Neri M, et al. Reference values for the 6-min walk test in healthy subjects 20-50 years old. *Respiratory Medicine*. 2006;100:1573-8.
3. Iwama AM, Andrade GN, Shima P, Tanni SE, Godoy I, Dourado VZ. The six-minute walk test and body weight-walk distance product in healthy Brazilian subjects. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2009;42:1080-5.
4. Chuang M-L, Lin I-F, Wasserman K. The body weight-walking distance product as related to lung function, anaerobic threshold and peak  $VO_2$  in COPD patients *Respir Med*. 2001;95:618-26.
5. Cavalheri V, Hernandez NA, Camillo CA, Probst VS, Ramos D, Pitta F. Estimation of Maximal Work Rate Based on the 6-Minute Walk Test and Fat-Free Mass in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91:1626-8.
6. Chetta A, Pisi G, Aiello M, Tzani P, Olivieri D. The Walking Capacity Assessment in the Respiratory Patient. *Respiration*. 2009;77:361-7.
7. Doutreleau S, Di Marco P, Talha S, Charloux A, Piquard F, Geny B. Can the six-minute walk test predict peak oxygen uptake in men with heart transplant? *Arch Phys Med Rehabil*. 2009 Jan;90(1):51-7.
8. Carter R, Holiday DB, Nwasuruba C, Stocks J, Grothues C, Tiep B. 6-Minute Walk Work for Assessment of Functional Capacity in Patients With COPD. *Chest*. 2003;123:1408-15.
9. ACSM, Medicine ACoS. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription - 8th edition. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins; 2010.
10. ACSM. ACSM's Health Related Physical Fitness Assessment Manual 2010(Third Edition).
11. ACSM ACoSM. Manual do ACSM para avaliação da aptidão física relacionada com a saúde. 2006.
12. Pahor M, Manini T, Cesari M. Sarcopenia: Clinical Evaluation, Biological Markers and Other Evaluation Tools. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 2009;13(8):724-8.



13. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo JM, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clinical Nutrition*. 2010;29:154-9.
14. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz AV, et al. The Loss of Skeletal Muscle Strength, Mass, and Quality in Older Adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES*. 2006;61A(10):1059-64.
15. Dutta C. Significance of sarcopenia in the elderly. *J Nutr*. 1997;127:992S-3S.
16. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of Sarcopenia among the Elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998;147:755-63
17. Janssen I. Influence of sarcopenia on the development of physical disability: the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc*. 2006 Jan;54(1):56-62.
18. Melton LJ, 3rd, Khosla S, Crowson CS, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Epidemiology of sarcopenia. *J Am Geriatr Soc*. 2000 Jun;48(6):625-30.
19. Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick EM, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, et al. Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006 Jan;61(1):72-7.
20. Beliaeff S, Bouchard DR, Hautier C, Brochu M, Dionne IJ. Association between muscle mass and isometric muscle strength in well-functioning older men and women. *J Aging Phys Act*. 2008 Oct;16(4):484-93.
21. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol*. 2003 Nov;95(5):1851-60.
22. Rantanen T, Guralnik JM, Foley D, Masaki K, Leveille S, Curb JD, et al. Midlife hand grip strength as a predictor of old age disability. *Jama*. 1999 Feb 10;281(6):558-60.
23. Rantanen T, Guralnik JM, Sakari-Rantala R, Leveille S, Simonsick EM, Ling S, et al. Disability, physical activity, and muscle strength in older women: the Women's Health and Aging Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999 Feb;80(2):130-5.
24. White CM, Pritchard J, Turner-Stokes L. Exercise for people with peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(4):CD003904.
25. Newman AB, Haggerty CL, Goodpaster B, Harris T, Kritchevsky S, Nevitt MC, et al. Strength and Muscle Quality in a Well-Functioning Cohort of Older Adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(3):323-30.

26. Metter EJ, Lynch N, Conwit R, Lindle R, Tobin J, Hurley B. Muscle quality and age: cross-sectional and longitudinal comparisons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1999 May;54(5):B207-18.
27. Lynch NA, Metter EJ, Lindle RS, Fozard JL, Tobin JD, Roy TA, et al. Muscle quality. I. Age-associated differences between arm and leg muscle groups. *J Appl Physiol.* 1999;86(1):188-94.
28. Tracy BL, Ivey FM, Hurlbut D, Martel GF, Lemmer JT, Siegel EL, et al. Muscle quality. II. Effects Of strength training in 65- to 75-yr-old men and women. *J Appl Physiol.* 1999 Jan;86(1):195-201.
29. Brooks N, Layne JE, Gordon PL, Roubenoff R, Nelson ME, Castaneda-Sceppa C. Strength training improves muscle quality and insulin sensitivity in Hispanic older adults with type 2 diabetes. *Int J Med Sci.* 2007;4(1):19-27.
30. Bravata D, Keeffe EB. Quality of life and Empliment After Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2001;7:S119-S23.
31. Pontillo K. Productivity and Social rehabilitation of the Transplant Recipient. In: Killenberg PG, Clavien P-A, editors. *Medical Care of the Liver Transplant Patient.* 3rd Edition ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2006. p. 489-502.
32. Jay CL. A review of quality of life instruments used in liver transplantation. *J Hepatology.* 2009;51:949-59.
33. Bergland A, Narum I. Quality of Life Demands, comprehension and Further Exploration. *Journal of Aging and Health.* 2007;19(1):39-61.
34. Hellgren A, Berglund B, Gunnarsson U, Hansson K, Norberg U, Bäckman L. Health-Related Quality of Life After Liver Transplantation. *Liver Transpl Surg.* 1998 May;4:215-21.
35. Tome S, Wells J, Said A, Lucey M. Quality of life after liver transplantation. A systematic review. *J Hepatology.* 2008;48:567-77.
36. Kriska AM, Caspersen CJ. Introduction to a Collection of Physical Activity Questionnaires. *Medicine & Science in Sports & Exercise.* 1997 Jun;29(6 (supplement)):5-9.
37. Bodde AE, Seo D-C, Frey G. Correlation between physical activity and self-rated health status of non-elderly adults with disabilities. *Preventive Medicine.* 2009;49:511-4.
38. Kaleta D, Makowiec-Dabrowska T, Dzikowska-Zaborszczyk E, Jegier A. Physical Activity and Self-Perceived Health Status. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health.* 2006;19(1):61-9.
39. Lohman TG, Chen Z. Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. In: Heymsfield SB, Lohman TG, Wang Z, Going SB, editors. *Human Body Composition.* Second Edition ed. Champaign: Human Kinetics; 2005. p. 63-77.
40. ACSM. ACSM's Guidelines for exercise testing and prescription. 2000(sixth edition).

41. Hussaini SH, Soo S, Stewart SP, Oldroyd B, Roman F, Smith MA, et al. Risk factors for loss of lean body mass after liver transplantation. *Appl Radiat Isot*. 1998 May-Jun;49(5-6):663-4.
42. Keogh JB, Tsalamandris C, Sewell RB, Jones RM, Angus PW, Nyulasi IB, et al. Bone loss at the proximal femur and reduced lean mass following liver transplantation: a longitudinal study. *Nutrition*. 1999 Sep;15(9):661-4.
43. Hussaini SH, Oldroyd B, Stewart SP, Soo S, Roman F, Smith MA, et al. Effects of orthotopic liver transplantation on body composition. *Liver*. 1998 Jun;18(3):173-9.
44. Krasnoff JB, Vintro AQ, Ascher NL, Bass NM, Paul SM, Dodd MJ, et al. A randomized trial of exercise and dietary counseling after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2006 Aug;6(8):1896-905.
45. Krasnoff JB, Vintro AQ, Ascher NL, Bass NM, Dodd MJ, Painter PL. Objective measures of health-related quality of life over 24 months post-liver transplantation. *Clin Transplant*. 2005 Feb;19(1):1-9.
46. Conceição IM, Miranda LC, Simões E, Gouveia RG, Evangelista TD, de Carvalho M. Bone mineral density in familial amyloid polyneuropathy and in other neuromuscular disorders. *European Journal of Neurology*. 2005;12:480-2.
47. American Thoracic Society, ATS. ATS Statement: guidelines for the six minute walk test. 2002.
48. European Society of Cardiology WgoCREPaWGoHF. Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients. . *Eur Heart J*. 2001;22:37-45.
49. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A Qualitative Systematic Overview of the Measurement Properties of Functional Tests Used in the Cardiorespiratory Domain. *Chest*. 2001;119(1):256-70.
50. Finch E, Brooks D, Stratford PW, Mayo NE. Physical Rehabilitation Outcome Measures. A Guide to Enhanced Clinical Decision Making. Second Edition ed. Association CP, editor. Toronto: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
51. Beriault K, Carpentier AC, Gagnon C, Ménard J, Baillargeon J-P, Ardilouze J-L, et al. Reproducibility of the 6-minute Walk Test in Obese Adults. *Int J Sports Med*. 2009;30:725-7.
52. Alameri H, Sanai F, Dukhayil M, Azzam N, Al-Swat K, Hersi A, et al. Six Minute Walk Test to assess functional capacity in chronic liver disease patients. *World J Gastroenterol*. 2007 August 7;13(29):3996-4001.
53. Galant LH, Ferrari R, Forgiarini LA, Jr., Monteiro MB, Marroni CA, Dias AS. Relationship between MELD severity score and the distance walked and respiratory muscle strength in candidates for liver transplantation. *Transplant Proc*. 2010 Jun;42(5):1729-30.

54. Tomczak CR, Warburton DE, Riess KJ, Jendzjowsky NG, Liang Y, Bhambhani Y, et al. A prediction model for estimating pulmonary oxygen uptake during the 6-minute walk test in organ transplant recipients. *Transplant Proc.* 2007;39:3313-6.
55. Tomczak CR, Warburton D, Riess KJ, Jendzjowsky NG, Esch BT, Liang Y, et al. Pulmonary oxygen uptake and heart rate kinetics during the six-minute walk test in transplant recipients. *Transplantation.* 2008 January 15;85(1):29-35.
56. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Nov;158(5 Pt 1):1384-7.
57. Arslan S, Erol MK, Gundogdu F, Sevimli S, Aksakal E, Senocak H, et al. Prognostic value of 6-minute walk test in stable outpatients with heart failure. *Tex Heart Inst J.* 2007;34(2):166-9.
58. Reybrouck T. Clinical usefulness and limitations of the 6-minute walk test in patients with cardiovascular or pulmonary disease. *Chest.* 2003;123(2):325-6.
59. Enright PL. The Six-Minute Walk Test. *Respiratory Care.* 2003;48(8):783-5.
60. Tomczak CR, Warburton DE, Riess KJ, Jendzjowsky NG, Esch BT, Liang Y, et al. Pulmonary oxygen uptake and heart rate kinetics during the six-minute walk test in transplant recipients. *Transplantation.* 2008 Jan 15;85(1):29-35.
61. Zeballos RJ, Weisman IM. Modalities of Clinical Exercise Testing. In: Weisman IM, Zeballos RJ, editors. *Clinical Exercise Testing.* Basel: Karger; 2002. p. 30-42.
62. Hsieh C-B, Tsai C-S, Chen T-W, Chu H-C, Yu J-C, Chen D-R. Correlation Between SF-36 and Six-Minute Walk Distance in Liver Donors. *Transpl Proc.* 2010;42:3597-9.
63. Takeuchi Y, Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Kawashima M, Atsuta N, et al. Walking capacity evaluated by the 6-minute walk test in spinal and bulbar muscular atrophy. *Muscle Nerve.* 2008 Aug;38(2):964-71.
64. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, Tracy RP, McNamara R, Arnold A, et al. The 6-min Walk Test. A Quick Measure of Functional Status in Elderly Adults. *Chest.* 2003;123(2):387-98.
65. Pincivero DM, Lephart SM, Karunakara RA. Reliability and Precision of Isokinetic Strength and Muscular Endurance for the Quadriceps and Hamstrings. *Int J Sports Med.* 1997;18:113-7.
66. Murray MP, Gardner GM, Mollinger LA, Sepic SB. Strength of Isometric and Isokinetic Contractions. *Physical Therapy.* 1980;60(4):412-9.
67. Pieber K, Crevenna R, Nuhr MJ, Quittan M, Peck-Radosavljevic M, Fialka-Moser V, et al. Aerobic capacity, muscle strength and health-related quality of life before and after orthotopic liver transplantation: preliminary data of an Austrian transplantation centre. *J Rehabil Med.* 2006 Sep;38(5):322-8.

- 68.Reiman MP, Manske RC. Test Administration. In: Kinetics H, editor. Functional Testing in Human Performance. Champaign: Human Kinetics; 2009.
- 69.Martin LM, Dan AA, Younossi ZM. Measurement of Health-Related Quality of life in Patients With Chronic Liver Disease. *Liver Transpl.* 2006;12:22-3.
- 70.Drent G, Graveland CW, Hazenberg BPC, Haagsma EB. Quality of life in patients with familial amyloidotic polyneuropathy long-term after liver transplantation. *Amyloid.* 2009;16(3):133-41.
- 71.Telles-Correia D, Cortez-Pinto H, Barbora A, Mega I, Monteiro E. Quality of life following liver transplantation: a comparative study between Familial Amyloid Neuropathy and liver disease patients. *BMC Gastroenterology.* 2009;9(54).
- 72.Aadahl M, Hansen BA, Kirkegaard P, Groenvold M. Fatigue and physical function after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002 Mar;8(3):251-9.
- 73.Ferreira PL, Santana P. Percepção do estado de saúde e de qualidade de vida da população activa: contributo para a definição de normas portuguesas. *Revista Portuguesa de Saúde Pública.* 2003;21(2):15-30.
- 74.Pais Ribeiro JL. O Importante é a Saúde. Estudo de adaptação de uma técnica de avaliação do Estado de Saúde - SF-36.: Fundação Merck Sharp & Dohme.
- 75.Cowling T, Jennings LW, Goldstein RM, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Klintmalm GB, et al. Liver Transplantation and Health-Related Quality of Life: Scoring Differences Between Men and Women. *Liver Transpl.* 2004;10(1):88-96.
- 76.Brian S, Ratcliffe J, Neuberger JM, Burroughs AK, Gunson BK, Buxton MJ. Health-related quality of life following liver transplantation. *Quality of life research.* 1998;7:115-20.
- 77.Feurer ID, Moore DE, Speroff T, Liu H, Payne J, Harrison C, et al. Refining a health-related quality of life assessment strategy for solid organ transplant patients. *Clin Transplant.* 2004;18(Suppl 12):39-45.
- 78.Pereira MA, FitzGerald SJ, Gregg EW, Joswiak ML, Ryan WJ, Suminski RR, et al. A Collection of Physical Activity Questionnaires for Health-Related Research. *Medicine & Science in Sports & Exercise.* 1997;29(6 Suppl):S89-S103.
- 79.Haskell WL, Lee I-M, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health. Updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation.* 2007;116:000-.
- 80.Kent-Braun JA, Ng AV. Specific strength and voluntary muscle activation in young and elderly women and men. *J Appl Physiol.* 1999;87:22-9.
- 81.Johnson-Kozlow M, Sallis JF, Gilpin EA, Rock CL, Pierce JP. Comparative validation of the IPAQ and the 7-Day PAR among women diagnosed with breast cancer. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity.* 2006;3(7).

- 82.Sloane R, Snyder DC, Demark-Wahnefried W, Lobach D, Kraus WE. Comparing the 7-Day Physical Activity Recall with a Triaxial Accelerometer for Measuring Time in Exercise. . Med Sci Sports Exerc. 2009;41(6):1334-40.
- 83.Brown S. Measuring Perceived Benefits and Perceived Barriers for Physical Activity. Am J Health Behav. 2005;29(2):107-16.
- 84.2008 Physical Activity Guidelines for Americans. 2008 [cited. Available from: [www.health.gov/paguidelines](http://www.health.gov/paguidelines).
- 85.Sarkin J, Gross L, Roby J, Bazzo S, Sallis J, Calfas K. Project GRAD Seven-Day Physical Activity Recall Interviewer's Manual. Medicine & Science in Sports & Exercise. 1997;29(6 Suppl):S92-S103.
- 86.Page P, Ellenbecker TS. The Scientific and Clinical Application of Elastic Resistance. Champaign: Human Kinetics; 2003.
- 87.Jakubek MD. Stability Balls: Reviewing the Literatura Regarding Their Use and Effectiveness. Strength and Conditioning Journal. 2007;29(5):58-63.
- 88.Zech A, Hübscher M, Vogt L, Banzer W, Hänsel F, Pfeifer K. Neuromuscular Training for Rehabilitation of Sports Injuries: A Systematic Review. Med Sci Sports Exerc. 2009;41(10):1831-41.
- 89.Ghigiarelli JJ, Nagle EF, Gross FL, Robertson RJ, Irrgang JJ, Myslinski T. The Effects of a 7-Week Heavy Elastic Band And Weight Chain Program on Upper-Body Strength and Upper-Body Power in a Sample of Division 1-AA Football Players. J Strength Cond Res. 2009;23(3):756-64.
- 90.Mikesky AE, Topp R, Wigglesworth JK, Harsha DM, Edwards JE. Efficacy of a home-based trining program for older adults using elastic tubing. Eur J Appl Physiol. 1994;69:316-20.
- 91.Ruhland JL, Shields RK. The Effects of a Home Exercise Program on Impairment and Health-Related Quality of Life in Persons With Chronic Peripheral Neuropathies. Physical Therapy. 1997;77(10):1026-39.
- 92.Wilson RW, Jacobsen PB, Fields KK. Pilot study of a home-based aerobic exercise program for sedentary cancer survivors treated with hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplantation. 2005;35:721-7.
- 93.Carmeli E, Sheklow SL, Coleman R. A comparative study of organized class-based exercise program versus individual home-based exercise programs for elderly patients following hip surgery. Disabil Rehabil. 2006;28(16):997-1005.
- 94.Shelton ML, Lee JQ, Morris GS, Massey PR, Kendall DG, Munsell MF, et al. A randomized control trial of a supervised versus a self-directed exercise program for allogeneic stem cell transplant patients. Psychooncology. 2009 Apr;18(4):353-9.

95. Cheung NW, Cinnadaio N, Russo M, Marek S. A pilot randomised controlled trial of resistance exercise bands in the management of sedentary subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009 Mar;83(3):e68-71.
96. Hughes C, Page P. Scientific Basis of Elastic Resistance. In: Page P, Ellenbecker TS, editors. *The Scientific and Clinical Application of Elastic Resistance*. Champaign: Human Kinetics; 2003. p. 3-14.
97. Page P, Labbe A, Topp R. Clinical force production at Thera-Band elastic bands". *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*. 2000;30(1):A47-8.
98. Borg G. *Escalas de Borg para a dor e o esforço percebido*. São Paulo: Editora Manole Ltda; 2000.
99. Zar JH. *Biostatistical Analysis*. New Jersey: Prentice Hall; 1999.
100. Conover WJ, Iman RL. *On Multiple Comparison Procedures*. Technical, Los Alamos Scientific Laboratory; 1979.





### CAPÍTULO III

#### **ESTUDOS EFECTUADOS**



## **ESTUDO 1**

“Alterações da força de preensão em portadores de Polineuropatia Amiloidótica  
Familiar”

(Acta Med Port 2010; 23(5):803-810)

(Revista científica da Ordem Dos Médicos, indexada e resumida em Excerpta Médica,  
Index Medicus, Chemical Abstracts, Medline, Index Copernicus, Directory of Open  
Access Journals, Index Revistas Médicas Portuguesas e Web of Science/Science  
Citation Index)



# ALTERAÇÕES DA FORÇA DE PREENSÃO Em Portadores de Polineuropatia Amiloidótica Familiar

Maria Teresa TOMÁS, Helena SANTA-CLARA, Estela MONTEIRO,  
Elizabete CAROLINO, António FREIRE, Eduardo BARROSO

## RESUMO

**Introdução:** A polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) é uma doença autossómica dominante neurodegenerativa relacionada com a deposição sistémica de fibras de amiloide essencialmente a nível do sistema nervoso periférico. Clinicamente, caracteriza-se por uma neuropatia sensitivo-motora iniciando-se quase sempre nos membros inferiores e comprometendo subsequentemente as mãos. Até agora, o único tratamento conhecido com efeitos positivos no atrasar da progressão da doença é o transplante hepático com medicação com efeitos negativos para o metabolismo muscular e consequentemente para a capacidade de produção de força. Do nosso conhecimento, não existem caracterizações quantitativas dos níveis de força nestes indivíduos nem comparações com a população saudável. Este conhecimento seria extremamente importante para verificar a evolução clínica e funcional desta doença e para a eventual prescrição adequada de um programa de reabilitação.

**Objectivo:** O objectivo deste estudo foi descrever e comparar os níveis de força de preensão (peak force) entre doentes PAF com ou sem transplante de fígado (PAFTx e PAFNTx respectivamente) com um grupo de indivíduos saudáveis (GC).

**Material e métodos:** A amostra total foi constituída por 206 indivíduos, divididos em três grupos: 59 indivíduos PAFNTx (23 homens, 36 mulheres; idade  $35 \pm 8$  anos); 85 indivíduos PAFTx (52 homens, 33 mulheres; idade  $34 \pm 8$  anos) e 62 GC (30 homens, 32 mulheres; idade  $33 \pm 9$  anos). A força de preensão foi avaliada com um dinamómetro de preensão portátil E-Link (Biometrics Ltd, UK). Tanto as posições de medição como as ordens fornecidas foram estandardizadas. O valor de força máxima considerado foi classificado de acordo com as normas do American College of Sports Medicine (ACSM) para a força de preensão.

**Resultados:** Os três grupos são diferentes ( $p < 0,05$ ) no peso, no IMC e na força de preensão em ambas as mãos, bem como na resistência da mão esquerda.

Foram encontradas correlações negativas entre a força e a idade, para os grupos PAFNTx e PAFTx, mas não para o grupo GC.

**Conclusões:** De acordo com os nossos resultados os indivíduos portadores de PAF, apresentaram valores mais baixos para a força de preensão em ambas as mãos do que os indivíduos aparentemente saudáveis e consequentemente uma pior classificação nas normas do ACSM. A maioria dos doentes apresenta valores de força de preensão abaixo da média ou mesmo precária. Estes resultados poderão, mostrar as implicações negativas na funcionalidade destes indivíduos, e indicam também a necessidade de um programa de reabilitação com especificidade ao nível da motricidade da mão.

M.T.T., E.C.: Áreas de Fisioterapia, de Matemática. Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa. Lisboa

H.S.C.: Laboratório de Exercício e Saúde. Faculdade de Motricidade Humana. Lisboa

E.M., A.F., E.B.: Centro Hepatobiliopancreático e de Transplantação. Hospital Curry Cabral. Lisboa

© 2010 CELOM

## SUMMARY

### GRIPSTRENGTH CHANGES

#### In Familial Amyloidotic Polineuropathy

**Introduction:** Familial amyloidotic polineuropathy (FAP) is an autosomal and dominant neurodegenerative disease related with systemic deposition of amyloid fibre mainly on peripheral nervous system. Clinically, is translated by an autonomous sensitive-motor polyneuropathy with beginning nearly always in foot, involving subsequently the hands. Until now, the unique available treatment for FAP disease is liver transplantation requiring medication that negatively affect muscle metabolism and force production mechanism. To our knowledge there are no quantitative characterizations of peak force in FAP patients or any comparison with healthy people. This knowledge will be extremely important to verify clinical and functional evolution of this disease and eventually prescribe an effective rehabilitation program.

**Purpose:** The purpose of this study was to analyse and compare levels of hand grip strength (peak force and endurance) in FAP patients with (FAPTx) or without (FAPNTx) a liver transplant with a group of healthy people (GC).

**Material and methods:** The total sample of individuals where two hundred and six, assigned in 3 groups: 59 patients FAPNTx (23 males, 36 female; age  $35 \pm 8$  years); 90 patients FAPTx (53 males, 37 females; age  $34 \pm 8$  years) e 62 healthy persons (GC) (30 males, 32 females; age  $33 \pm 9$  years). Grip strength was assessed by a portable grip dynamometer E-link (Biometrics Ltd, UK). All measurements were taken on standardized positions with standardized orders. The value noted to peak force was classified according to American College of Sports Medicine norms for grip strength.

**Results:** The 3 groups are different ( $p < 0,05$ ) for weight, body mass index (BMI) and grip strength in both hands and endurance for left hand.

Negative correlations between age and grip strength were found for FAPNTx and FAPTx but not for GC.

**Conclusions:** According to our results FAP patients have lower values for grip strength in both hands than healthy subjects and consequently a worse classification in ACSM norms. Most patients present grip strength values lower than medium values or even precarious. These results could present predictable negative functional implications, showing also the necessity of a rehabilitation program with specificity at hand motor level.

## INTRODUÇÃO

A polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) é uma doença autossómica dominante e neurodegenerativa relacionada com a deposição sistémica de fibras de amiloide no tecido conjuntivo, principalmente no sistema nervoso periférico<sup>1</sup> com excepção do parênquima hepático<sup>2</sup>, e provocada pela mutação de uma proteína em que a valina é substituída pela metionina na posição 30. A evolução natural da doença caracteriza-se por alterações sensitivas motoras e autonómicas, das quais a mais precoce no homem é a disfunção sexual erétil que precede por vezes a polineuropatia. O compromisso motor é mais tardio causando alterações da massa muscular e diminuição da força. As alterações sensitivas começam quase invariavelmente nos pés, com progressão ascendente e comprometendo posteriormente as mãos evoluindo para um padrão em luva,

numa fase mais tardia da doença. A atrofia dos músculos das mãos pode conferir uma configuração em forma de garra. Em alguns casos a primeira manifestação da doença pode ser a síndrome de túnel cárpico<sup>2,3</sup>. Outras das manifestações mais frequentes são a perda ponderal, consequência da deficiente absorção<sup>4</sup>.

Apesar do fígado ser estruturalmente normal, o transplante hepático parece ser a única terapêutica conhecida com efeitos positivos no atrasar da progressão da doença, dado que o fígado produz a maioria da transtiretina (TTR) ( $\sim 90$  to  $95\%$ )<sup>5-8</sup>. Apesar do sucesso do transplante hepático na redução na proteína amiloidótica (TTR) e da taxa de sobrevivência de cerca de 80% a 10 anos pós-transplante<sup>9,10</sup> a desnutrição e má absorção características destes doentes têm como consequência resultados menos positivos na sobrevida pós-transplante<sup>11</sup>, complicado pelos efeitos colaterais da medicação prescrita espe-

cialmente no que se refere à diminuição da massa óssea e da massa muscular<sup>12</sup>. Existe evidência de que a função muscular se encontra alterada e a força muscular diminuída na presença de má nutrição pelo que a medição da força muscular pode ser também um método sensitivo para avaliação nutricional<sup>13</sup>. Por outro lado, na base de possíveis alterações, poderão estar também implicados factores associados quer de envelhecimento, quer neurológicos, genéticos, nutricionais<sup>13</sup>, metabólicos ou comportamentais<sup>14</sup>, que poderão contribuir para alterações na funcionalidade da mão, pelo que esta medição será extremamente importante. Esta avaliação permitirá identificar não só os indivíduos em que os níveis de força de preensão possam estar de tal modo alterados que comprometam ou venham a comprometer as suas actividades da vida diária<sup>15</sup>, mas também avaliar a eficácia das intervenções terapêuticas e nomeadamente do exercício, em populações com diferentes condições clínicas<sup>16</sup>. Existem estudos que avaliaram os níveis de força de preensão ao longo de vários anos em populações saudáveis<sup>16-18</sup> com o objectivo de estudar o impacto da idade e encontrar valores normativos para diferentes populações, ou para relacionar níveis de preensão com incapacidade<sup>15,19-21</sup>, sedentarismo<sup>22</sup>, ou possíveis alterações decorrentes de condições laborais<sup>23</sup>. Alguns estudos referenciam a força de preensão em indivíduos com idades inferiores a 65 anos<sup>13,17,18,23-25</sup> e só três estudos utilizaram o dinamómetro E-Link<sup>22,23,26</sup>. A avaliação da força de preensão poderá ainda, ser utilizada para a estratificação precoce de populações com elevado risco de alterações da funcionalidade relacionada com diminuição da força muscular<sup>15</sup>. No entanto, não se conhecem estudos que caracterizem a força muscular de preensão em doentes portadores de PAF, transplantados ou não, sendo que este conhecimento quantitativo poderá forne-

cer informação relevante sobre a evolução clínica e funcional desta doença e eventualmente também do seu estado nutricional.

## OBJECTIVOS

O objectivo deste estudo foi descrever e comparar níveis de força de preensão entre doentes com polineuropatia amiloidótica familiar submetidos a transplante hepático (PAFTx) e não submetidos a transplante hepático (PAFNTx) com um grupo de indivíduos aparentemente saudáveis (GC).

## MATERIALE MÉTODOS

### Amostra

A amostra foi recrutada entre Janeiro 2007 e Dezembro 2008, de entre todos os doentes PAF presentes na consulta de transplantação da unidade hepato-bilio-pancreática e transplantação do hospital de Curry Cabral. Cento e quarenta e quatro deram o seu consentimento informado e foram avaliados ou no Hospital de Curry Cabral em Lisboa ou na Unidade de Paramiloidose do Hospital de S. António no Porto. Constituíram-se dois grupos: grupo de doentes portadores de PAF que se encontravam em lista activa para transplante (PAFNTx) e doentes portadores de PAF já submetidos a transplante hepático (PAFTx). Estes dois grupos foram comparados com um grupo de indivíduos saudáveis que constituiu o grupo de controlo (GC), recrutado em diferentes contextos e instituições.

### Avaliação da força de preensão

A força de preensão foi avaliada com o dinamómetro de preensão, Biometrics E-Link Evaluation System V900S (Gwent, UK). Todas as medições foram efectuadas em posições estandardizadas recomendadas pela American Society of Hand Therapists e utilizadas noutros estudos<sup>16,17,24-28</sup> (figura 1).

Todas as medições foram efectuadas pelo mesmo avaliador. O valor do pico de força ou força máxima (*peak force*) considerado foi o melhor valor obtido a partir de três medições, classificado de acordo com as normas do American College of Sports Medicine (ACSM)<sup>29</sup> para a força de preensão e são o resultado da soma do melhor resultado na força máxima para a mão direita e esquerda. Estas normas relacionam os valores de força encontrados com género e idade, dando assim origem a quatro níveis<sup>29</sup>. Para a classificação dos níveis de força de acordo com as normas do ACSM foi considerado o valor 1 para *acima da média*, o valor 2 para a *média*, o valor 3 para *abaixo da*



Fig. 1 – Dinamómetro Biometrics E-Link e posição de teste para força de preensão (*peak force*)

Quadro 1 – Características demográficas dos indivíduos do estudo por grupos

	PAFNTx n = 59; 23H e 36M	PAFTx n = 85; 52H e 33M	GC n = 62; 30H e 32M	P
<b>Idade</b>	35 ± 8 (23-59)	34 ± 8 (21-60)	33 ± 9 (20-59)	NS
<b>Peso</b>	67,6 ± 20,2 (43,5-141)	60,8 ± 11,9 (35,6-101,2)	69,4 ± 12,5 (43,0-99,5)	0,001
<b>Estatura</b>	1,66 ± 0,09 (1,5-1,86)	1,68 ± 0,08 (1,52-1,86)	1,68 ± 0,09 (1,48-1,93)	NS
<b>IMC</b>	24,5 ± 6,6 (15,5 ± 50,6)	21,5 ± 3,7 (15,1-30,9)	24,3 ± 3,2 (19,1 ± 31,7)	0,000
<b>Tempo Pós-Tx (meses)</b>		4,2 ± 2,7 (1,0-11,0)		
<b>Início dos sintomas (meses) até Tx</b>	30,8 ± 14,4 (6-72)	38,8 ± 25,5 (4-148)		

Valores expressos em média ± DP (valor mínimo-valor máximo)

p – valor de p no teste ANOVA para comparação entre os 3 grupos

PAFNTx – Portadores de PAF não transplantados; PAFTx – Portadores de PAF já transplantados; GC – Grupo controlo; NS – Não significativo

média e 4 para *precário*. Para além dos valores de força máxima em Kg, foi também analisado o tempo que demorou a atingir o valor de força máxima em segundos (*time to peak*) e a resistência ou *endurance*, em força por segundo ou taxa de fadiga. Neste parâmetro é esperado um valor tanto mais negativo quanto mais a força for decrescendo ao longo dos 10 segundos da contracção solicitada. O valor deste parâmetro é automaticamente calculado pelo software do equipamento através da fórmula: [(valor final – valor inicial) x 100/n.º de segundos do máximo até ao final]. Quanto mais elevado (ou menos negativo) o valor encontrado, maior a resistência ou menor a taxa de fadiga. A avaliação dos parâmetros *time to peak* e resistência ou *endurance* (taxa de fadiga), poderão proporcionar, adicionalmente aos valores de força de preensão, informação sobre a evolução neurológica da doença e o atingimento

progressivo dos membros superiores, uma vez que traduzem indirectamente a velocidade de transmissão nervosa aos músculos intrínsecos da mão bem como o recrutamento motor, traduzida na capacidade de manter os mesmos níveis de força ao longo do tempo (*endurance* ou taxa de fadiga).

#### Análise estatística

Foi utilizado o SPSS versão 16.0 na análise dos dados obtidos. A média e o desvio padrão (M±SD) foram calculados para todas as variáveis, para os diferentes grupos, e mão direita e esquerda.

Utilizou-se ANOVA com análise posthoc para a comparação entre os três grupos, nas diferentes variáveis, e o teste T para amostras independentes na comparação entre géneros.

Quadro 2 – Resultados obtidos pelos indivíduos do estudo nas diferentes variáveis analisadas, nos diferentes grupos

	PAFNTx n = 59; 23H e 36M	PAFTx n = 85; 52H e 33M	GC n = 62; 30H e 32M	P
<b>Força Máxima Dta (Kg)</b>	31,2 ± 11,8 (7,3-61,2)	30,7 ± 11,3 (6,4-55,2)	41,2 ± 13,7 (16,1-82,3)	0,000
<b>Força Máxima Esq (Kg)</b>	29,7 ± 12,3 (3,8-68,3)	28,9 ± 11,4 (0,0-69,5)	42,7 ± 13,4 (22,6-79,0)	0,000
<b>Time to Peak Dta (seg)</b>	1,14 ± 0,57 (0,4-3,1)	1,08 ± 0,66 (0,3-4,4)	0,97 ± 0,51 (0,3-2,5)	NS
<b>Time to Peak Esq (seg)</b>	1,02 ± 0,52 (0,3-2,5)	1,0 ± 0,63 (0,0-4,5)	1,02 ± 0,52 (0,3-2,5)	NS
<b>Resistencia Dta (kgs/seg)</b>	-0,9 ± 0,7 (-4,9-0,4)	-0,8 ± 0,6 (-3,3-0,3)	-0,9 ± 0,56 (-2,2-0,8)	NS
<b>Resistencia Esq (Kgs/seg)</b>	-0,9 ± 0,6 (-3,7-0,1)	-0,7 ± 0,5 (-3,5-0,1)	-1,0 ± 0,6 (-3,3-0,2)	0,003
<b>Classificação ACSM</b>	3,3 ± 1,1 (1-4)	3,7 ± 0,8 (1-4)	2,1 ± 1,17 (1-4)	0,000

Valores expressos em média±DP (valor mínimo-valor máximo)

PAFNTx – Portadores de PAF não transplantados; PAFTx – Portadores de PAF já transplantados; GC – Grupo controlo; NS – Não significativo

p – valor de p no teste ANOVA para comparação entre os 3 grupos; p < 0,05



O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para estudar as possíveis associações entre as diferentes variáveis.

## RESULTADOS

As características demográficas da amostra encontram-se descritas no quadro 1. A média de idades foi de 34 anos

e apenas nove indivíduos (4,4%) tinham idade superior a 50 anos. Da amostra total, 51% pertencia ao género masculino. Nenhum dos indivíduos do GC apresentou segundo os critérios do ACSM<sup>30</sup>, um IMC abaixo do normal (18,5-24,9). O grupo PAFTx foi avaliado cerca de 4,2 meses (entre 1 e 11 meses) após o seu transplante de fígado e em média referia um tempo de início de sintomatologia até ao transplante de 39 meses enquanto o grupo PAFNTx refe-

Quadro 3 – Coeficientes de correlação para as variáveis analisadas

	Força máxima Dta	Time to Peak Dta	Resistencia Dta.	Força máxima Esq.	Time to Peak Esq	Resistencia Esq	Idade	Peso	Estatura	IMC
<b>Força Máxima Dta</b>										
PAFNTx	-	NS	-0,50**	0,95**	NS	-0,46**	-0,43**	0,54**	NS	0,47**
PAFTx	-	NS	-0,64**	0,89**	NS	-0,39**	-0,45**	0,38**	0,53*	NS
GC	-	NS	-0,45**	0,85**	NS	-0,44**	NS	0,53**	0,62**	NS
<b>Time to Peak Dta</b>										
PAFNTx		-	NS	NS	0,38**	NS	NS	NS	NS	NS
PAFTx		-	NS	NS	0,40**	0,23*	-0,28**	NS	NS	-0,33**
GC		-	NS	NS	0,31*	NS	NS	NS	NS	NS
<b>Resistencia Dta</b>										
PAFNTx			-	-0,45**	NS	0,46*	0,42**	-0,62**	NS	-0,67**
PAFTx			-	-0,60**	NS	0,46**	0,32**	-0,38**	-0,36**	NS
GC			-	-0,37**	NS	0,45**	NS	NS	NS	NS
<b>Força Máxima Esq</b>										
PAFNTx				-	NS	-0,50**	-0,35**	0,54**	NS	0,46**
PAFTx				-	NS	-0,62**	-0,40**	0,50**	0,49**	0,27*
GC				-	NS	-0,56**	NS	0,61**	0,74**	NS
<b>Time to Peak Esq</b>										
PAFNTx					-	NS	NS	NS	NS	NS
PAFTx					-	NS	NS	-0,24*	NS	-0,22*
GC					-	NS	NS	NS	NS	NS
<b>Resistencia Esq</b>										
PAFNTx						-	NS	-0,39*	NS	-0,45**
PAFTx						-	0,208*	-0,38**	-0,22*	-0,29**
GC						-	NS	-0,37**	-0,42**	NS

PAFNTx – Portadores de PAF não transplantados; PAFTx – Portadores de PAF já transplantados; GC – Grupo controlo

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ ; NS – Não significativo

ria início de sintomatologia até à avaliação de cerca de 31 meses.

Não se verificaram diferenças ( $p < 0,05$ ) entre os grupos quanto à idade ou estatura, no entanto os três grupos são diferentes ( $p < 0,05$ ) no peso e no IMC.

O quadro 2 apresenta os valores encontrados na avaliação da força de preensão.

No grupo PAFNTx três indivíduos eram sinistros (5,5%), no grupo PAFTx e GC quatro indivíduos eram sinistros (4,4% e 6,5% respectivamente). Dos 144 doentes PAF deste estudo apenas 16% (19 mulheres e quatro homens) apresentaram valores de força considerados médios ou acima da média para a idade e sexo<sup>29</sup>, enquanto que no GC, 66,1% dos indivíduos (23 mulheres e 18 homens) apresentaram valores de força de preensão médios ou acima da média para a idade e sexo<sup>29</sup>.

Os resultados da força de preensão encontrados são diferentes entre os três grupos ( $p < 0,05$ ) e consequentemente a diferença verificada ao nível da classificação ACSM<sup>29</sup>. A análise post-hoc mostrou que as diferenças se verificam entre os indivíduos do grupo PAF e os indivíduos do grupo GC mas não entre os indivíduos PAFTx ou PAFNTx.

O cálculo dos coeficientes de correlação (quadro 3) mostrou existir uma correlação negativa ( $p < 0,001$ ) entre os valores da força de preensão e a idade para os indivíduos dos grupos PAFNTx e PAFTx mas não para os indivíduos do grupo GC.

## DISCUSSÃO

As características demográficas da amostra deste estudo, nos grupos PAFNTx e PAFTx reflectem as características clínicas desta população, com aparecimento de sintomatologia predominantemente numa faixa etária entre os 20 e os 40 anos e com predominância de IMC muito baixos devido às alterações gastrointestinais<sup>4</sup> com deficiente absorção, nestes doentes, ou ao tempo de espera para transplante, sabendo-se que o agravamento da sintomatologia no pré-transplante, tem um impacto muito grande na evolução pós-transplante<sup>10</sup>. Por esta razão, o transplante hepático, actualmente deve ser feito numa faixa etária relativamente jovem com início de sintomatologia o mais precoce possível<sup>10</sup>. De referir que a maior percentagem de IMC abaixo do normal correspondia ao grupo PAFTx cujo tempo pós transplante médio se situava nos quatro meses. O facto de se tratar de uma grande cirurgia abdominal, com tempos de internamento médios de três semanas e o tempo pós transplante ainda ser relativamente curto, pode justificar o IMC mais baixo neste grupo

quando comparado com os indivíduos em lista activa (PAFNTx). Existe também na prática clínica e na nossa amostra, uma menor percentagem de doentes em que as alterações gastrointestinais não são um dos sintomas predominantes, reflectindo-se em IMC mais elevados.

Os valores encontrados para a força máxima (*peak force*) no GC, são idênticos aos encontrados por outros autores [17, 23, 25] para uma faixa etária idêntica à do nosso estudo, no entanto os valores encontrados para os dois grupos PAF são inferiores a estes. Quanto às variáveis *time to peak* e resistência os valores encontrados no nosso estudo, embora não sejam diferentes entre os três grupos, mostram um menor tempo de resposta (maior rapidez a atingir o valor de força máxima) mas também uma menor resistência (ou maior fadiga) na nossa amostra quando comparada tanto com uma população sem PAF com idade superior a 70 anos<sup>22</sup>, como com uma população sem PAF dentro da faixa etária do nosso estudo<sup>23</sup>. Os resultados encontrados, mostram sem margem para dúvida que estes doentes PAF apresentam já diminuição significativa dos níveis de força de preensão em ambas as mãos, mas parece ainda não apresentarem alterações significativas da componente neurológica da produção de força, dado que não apresentam diferenças no *time to peak* ou na resistência da mão dominante quando comparados com o GC. Seria importante a avaliação electromiográfica associada à avaliação da força de preensão para confirmar ou infirmar de forma conclusiva este achado. A perda de força situa-se, na população PAF do nosso estudo, para a mão direita em 15,1% e 24,6% para os grupos PAFNTx e PAFTx respectivamente e para a mão esquerda em 20,6% e 27,7% respectivamente para os grupos PAFNTx e PAFTx. Esta diminuição que é significativa quando comparado com indivíduos sem PAF, poderá ser levada em consideração quando na altura do diagnóstico de PAF e/ou na altura da avaliação para entrada em lista activa uma vez que reflecte não só o estado de desnutrição<sup>20</sup> como essencialmente deverá ser um indicador a considerar para a prescrição de exercício físico que deverá contemplar também exercícios de fortalecimento para as mãos. Embora os níveis de exercício físico praticados pelos indivíduos PAF não tenham sido analisados neste estudo, será um factor extremamente importante a analisar em estudos futuros uma vez que parece ser um factor que se encontra positivamente associado à força muscular<sup>20</sup>, assim como o baixo peso corporal e a presença de doenças crónicas se encontra também associado à menor força muscular.

A existência de uma associação negativa entre a idade e a força de preensão para ambas as mãos, apenas para os grupos PAFNTx e PAFTx, numa faixa etária onde não é

suposto ainda existirem significativas alterações da força, parece mostrar-nos que os indivíduos portadores de PAF poderão estar muito mais precocemente susceptíveis aos efeitos da idade na força de preensão do que os indivíduos do grupo GC, no entanto esta associação necessitaria de ser confirmada numa amostra populacional maior. Rantanen<sup>19</sup> observou no seu estudo transversal sobre a evolução da força de preensão ao longo de 27 anos (45-68 anos), que os valores mais baixos observados ( $33,3 \pm 0,24$  Kg) correspondiam à faixa etária dos 65-68 anos, sendo o valor de 21 Kg considerado o valor de referencia para a incapacidade. No nosso estudo a faixa etária média dos doentes PAF situa-se nos 34 anos (21-60 anos) para valores médios de força de preensão de  $30,7 \pm 11,3$  Kg. (6,4-55,2 kg). Estes valores são também semelhantes aos valores encontrados noutros estudos<sup>16,17,22</sup> mas para uma faixa etária acima dos 70 anos. Estes dados parecem potenciar a justificação da maior susceptibilidade destes doentes aos efeitos da idade, mas eventualmente também poderão ser adicionalmente, consequência do maior sedentarismo destes pacientes. Torna-se assim necessário em futuros estudos estudar a relação entre os níveis de força, os hábitos de actividade física destes doentes e a actividade profissional passada e/ou actual destes doentes.

Os três grupos apresentaram valores para a altura idênticos mas valores de força máxima diferentes. Dado que a altura parece estar mais relacionada com a massa muscular<sup>25</sup> e esta com os níveis de força, deverão ser averiguados em posteriores estudos de que modo é que a massa muscular dos doentes PAF se altera e a sua relação com a produção de força.

## CONCLUSÕES

Os doentes PAF apresentam valores de força de preensão entre 15% a 28% inferiores aos valores da população aparentemente saudável, havendo mesmo alguns doentes que apresentam valores abaixo dos níveis considerados como sendo de incapacidade (21 Kg). A avaliação da força de preensão é fácil, acessível, rápida e de baixo custo e fornece informação quantitativa adicional, importante e fidedigna para a gestão da evolução clínica destes doentes.

A quantificação efectiva dos valores de força de preensão em doentes PAF, nunca havia sido feita e considera-se essencial continuar os estudos referentes à avaliação das alterações da força muscular nestes doentes, nomeadamente na sua relação com variáveis relacionadas com os estilos de vida como hábitos de actividade física, de modo a que esta informação possa complementar o diagnóstico e prognóstico clínico e neste sentido, tornar mais

concisos e eficazes os programas de reabilitação para estes doentes.

## AGRADECIMENTOS

A Teresa Coelho, responsável da unidade clínica de paramiloidose do Hospital Geral de Santo António, Porto, pela colaboração na disponibilização das instalações para avaliação de alguns doentes residentes na região norte.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Estudo parcialmente suportado pela FCT (SFRH/BD/37113/2007).

## BIBLIOGRAFIA

1. SOUSA M et al: Patologia molecular associada à polineuropatia amiloidótica familiar. *Sinapse* 2006;6(Supl 1):80-5
2. CONCEICAO I: Clínica e história natural da polineuropatia amiloidótica familiar. *Sinapse* 2006;12(Supl 1):86-90
3. MUNAR-QUES M: [Familial amyloid polyneuropathy 2003]. *Med Clin (Barc)* 2003;121(3):100-1
4. DE CARVALHO M et al: Long-term quantitative evaluation of liver transplantation in familial amyloid polyneuropathy (Portuguese V30M). *Amyloid* 2002;9(2):126-133
5. ERICZON B et al: Report from the familial amyloidotic polyneuropathy world transplant registry (FAPWTR) and the domino liver transplant registry (DLTR). *Amyloid: J. Protein Folding Disord* 2003;10(Suppl 1):67-76
6. PERDIGOTO R et al: The Coimbra University Hospital experience in liver transplantation in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Transplant Proc* 2003;35:1125
7. STANGOU AJ, HAWKINS P: Liver transplantation in transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2004;17:615-620
8. SUHR OB: Impact of liver transplantation on familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) patients symptoms and complications. *Amyloid: J. Protein Folding Disord* 2003;10(Suppl. 1):77-83
9. HERLENIUS G et al: Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy world transplant registry. *Transplantation* 2004;77(1):64-71
10. MONTEIRO E, FREIRE A, BARROSO E: Familial amyloid polyneuropathy and liver transplantation. *J Hepatol* 2004;41:188-194
11. SARAIVA MM: Alterações digestivas na polineuropatia amiloidótica familiar. *Sinapse* 2006;6(Supl 1):110-9
12. HUSSAINI SH et al: Risk factors for loss of lean body mass after liver transplantation. *Appl Radiat Isot* 1998;49(5-6):663-4
13. BUDZIARECK MB, PUREZA DUARTE RR, BARBOSA-SILVA MC: Reference values and determinants for handgrip strength in healthy subjects. *Clin Nutr* 2008;27(3):357-362
14. CARMELI EP, COLEMAN R: The aging hand. *J Gerontol* 2003;58A(2):146-152

15. RANTANEN T et al: Midlife hand grip strength as a predictor of old age disability. *JAMA* 1999;281(6):558-560
16. JANSEN CW et al: Hand force of men and women over 65 years of age as measured by maximum pinch and grip force. *J Aging Phys Act* 2008;16(1):24-41
17. MATHIOWETZ V et al: Grip and pinch strength: normative data for adults. *Arch Phys Med Rehabil* 1985;66(2):69-74
18. WERLE S et al: Age- and gender-specific normative data of grip and pinch strength in a healthy adult swiss population. *J Hand Surg Eur* 2009;34(1):76-84
19. RANTANEN T et al: Grip strength changes over 27 yr in Japanese-American men. *J Appl Physiol* 1998;85(6):2047-53
20. AL SNIH S et al: Handgrip strength and mortality in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(7):1250-6
21. AL SNIH, S et al: Hand grip strength and incident ADL disability in elderly Mexican Americans over a seven-year period. *Aging Clin Exp Res* 2004;16(6):481-6
22. PIRES A et al: Avaliação da força de preensão da mão, força dos membros inferiores e capacidade funcional em idosos activos e sedentários. *Saúde e Tecnologia* 2008;1(1):36-41
23. GRANJO MI et al: Avaliação da força de preensão em indivíduos expostos e não expostos a actividade manual específica (repetitividade e exposição ao frio): estudo comparativo. *Segurança* 2007;XLII(179):27-31
24. TANDER B et al: Evaluation of hand functions in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2007;29(4):477-480
25. PEOLSSON A, HEDLUND R, OBERG B: Intra- and inter-tester reliability and reference values for hand strength. *J Rehabil Med*, 2001;33(1):36-41
26. GOODSON A et al: Direct, quantitative clinical assessment of hand function: usefulness and reproducibility. *Man Ther* 2007;12(2):144-152
27. HAIDAR SG et al: Average versus maximum grip strength: which is more consistent? *J Hand Surg [Br]* 2004;29(1):82-4
28. PYLATIUK C et al: Distribution of grip force in three different functional prehension patterns. *J Med Eng Technol* 2006;30(3):176-182.
29. American College of Sports Medicine: Manual do ACSM para avaliação da aptidão física relacionada com a saúde. 2006
30. American College of Sports Medicine: ACSM's Guidelines for exercise testing and prescription (6<sup>th</sup> Ed). 2000

## **ESTUDO 2**

“Body Composition, Strength, Muscle Quality and Physical Disability Risk in Liver  
Transplanted Familial Amyloidotic Polyneuropathy Patients”

Aceite para publicação na revista “Clinical Transplantation” em 3 Fevereiro 2011(DOI:  
10.1111/j.1399-0012.2011.01436.x). (Factor Impacto = 2.004).



# Body composition, muscle strength, functional capacity, and physical disability risk in liver transplanted familial amyloidotic polyneuropathy patients

Tomás MT, Santa-Clara MH, Monteiro E, Baynard T, Carnero EÁ, Bruno PM, Barroso E, Sardinha LB, Fernhall B. Body composition, muscle strength, functional capacity, and physical disability risk in liver transplanted familial amyloidotic polyneuropathy patients. Clin Transplant 2011 DOI: 10.1111/j.1399-0012.2011.01436.x. © 2011 John Wiley & Sons A/S.

**Abstract:** Background: Familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) is a neurodegenerative disease leading to sensory and motor polyneuropathies, and functional limitations. Liver transplantation is the only treatment for FAP, requiring medication that negatively affects bone and muscle metabolism. The aim of this study was to compare body composition, levels of specific strength, level of physical disability risk, and functional capacity of transplanted FAP patients (FAPTx) with a group of healthy individuals (CON).

**Methods:** A group of patients with 48 FAPTx (28 men, 20 women) was compared with 24 CON individuals (14 men, 10 women). Body composition was assessed by dual-energy X-ray absorptiometry, and total skeletal muscle mass (TBSMM) and skeletal muscle index (SMI) were calculated. Handgrip strength was measured for both hands as was isometric strength of quadriceps. Muscle quality (MQ) was ascertained by the ratio of strength to muscle mass. Functional capacity was assessed by the six-minute walk test.

**Results:** Patients with FAPTx had significantly lower functional capacity, weight, body mass index, total fat mass, TBSMM, SMI, lean mass, muscle strength, MQ, and bone mineral density.

**Conclusion:** Patients with FAPTx appear to be at particularly high risk of functional disability, suggesting an important role for an early and appropriately designed rehabilitation program.

**Maria T. Tomás, Maria H. Santa-Clara, Estela Monteiro, Tracy Baynard, Elvis Á. Carnero, Paula M. Bruno, Eduardo Barroso, Luís B. Sardinha and Bo Fernhall**

Exercise and Health Laboratory, Faculty of Human Kinetics, Technical University of Lisbon, Hepatobiliopancreatic and Transplantation Centre, Hospital Curry Cabral, Lisbon, Portugal

**Key words:** bone mass – familial amyloidotic polyneuropathy – liver transplant – muscle quality – physical disability risk – six-minute walk test – skeletal muscle index

Corresponding author: Maria T. Tomás, Exercise and Health Laboratory, Faculty of Human Kinetics, Lisbon Technical University - Estrada da Costa 1495-688 Cruz-Quebrada, Portugal. Tel.: 351 214196777/351 962528947; fax: 351 214151248; e-mails: mttomas@fmh.utl.pt; mteresa.tomas@netcabo.pt

Conflict of interest: None.

Accepted for publication 3 February 2011

Familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) is an autosomal neurodegenerative dominant disease that is genetically transmitted and is considered a fatal, incurable disease (1). This disease is caused by a specific point mutation of the transthyretin (TTR) gene, which normally transports thyroid hormone and retinol in serum and cerebrospinal fluid (2). This mutation causes altered protein to be deposited in various tissues (e.g., heart, gastrointestinal tract, kidney), but mainly in the peripheral nervous system, which leads to polyneuropathies that include progressive motor, sensory, and autonomic decrements eventually leading to death (3). Symptoms begin between 20 and 35 yr of age, with a life expectancy of 10–15 yr after initial symptoms

(4, 5). Northern Portugal has the highest prevalence of FAP, particularly in the regions of Póvoa de Varzim and Vila do Conde (4, 6).

Even though the liver is structurally normal, liver transplantation is currently the only effective treatment available in avoiding or diminishing the progression of FAP, because the liver produces the majority of TTR (about 90–95%) (7–10). Transplantation has been successful in reducing the amyloidotic protein and has a survival rate of 80% at 10 yr post-transplant (3, 4).

The side effects of the medications prescribed post-transplant and the time of immobilization in combination with existing low-level physical function has been shown to contribute to increased



length of post-transplant recovery and increased morbidity (11–14). Loss of bone mass following transplant ranges between 4% and 38% for the spine and proximal femur (15, 16), with fracture incidence varying between 10% and 65% (15, 17–24). These rates are greatest 6–12 months post-transplant (16, 18, 21, 24).

In addition to bone loss, other body composition changes are also common after liver transplantation (25), such as lower lean mass (13, 15) associated with immobilization and prolonged corticotherapy (26–28). Decreased lean mass results in attenuated muscle strength that increases the risk of falls and fractures (29, 30). Muscle strength is considered an independent predictor of bone mineral density (BMD) (31). Muscle strength decrements are associated with reduced functional capacity, with knee extensor strength having been identified as an important limiting element in a variety of activities of daily living (32–35). Because of the polyneuropathies that patients with FAP suffer, these patients may exhibit loss of strength, with progressive difficulties in performing ADLs, along with a visible loss of weight, lean, and fat mass. It is also possible that FAP and/or medications used after transplant decreases muscle quality (MQ) (e.g., ratio between strength and muscle mass) (29) and thus also walking capacity, which would further increase the risk of falls and fractures.

Although one might expect low muscle strength and altered body composition in patients following liver transplantation, there are no available data on patients with FAP. It is possible that patients with FAP may exhibit exaggerated risk of functional limitations and falls, but this has not been investigated. Thus, to develop targeted interventional strategies, it is important to evaluate the state of muscle strength and function, body composition, and risk of falling in patients with FAP. Therefore, the purpose of this study was to analyze body composition (bone mass, muscle mass, and fat mass), functional capacity, levels of physical disability risk and levels of specific strength, and MQ in a cross-sectional sample of patients with FAP who recently underwent a liver transplant (FAPTx) and compare it with a group of apparently healthy individuals.

## Material and methods

### Subjects

Patients were recruited to participate in this study if they were patients with FAPTx between 2–12 months post-transplant (Post-TX time).

Forty-eight patients (28 men and 20 women) and 24 healthy control subjects (CON) (14 men and 10 women) gave their informed consent and participated in this study. Healthy subjects were used as the control group and were recruited to be of similar in age and height and with a same proportion of men and women in the group as that of the FAPTx group. In both groups, 58% of individuals were men. All subjects (FAPTx and CON) were sedentary. This study protocol was approved by the Hepatobiliopancreatic and Transplantation Centre of Curry Cabral Hospital at Lisbon and by Faculty of Human Kinetics Institutional Review Board.

At the time of assessment, all but five patients were treated with prednisone ( $10.6 \pm 5.3$  mg/d; between 0 and 20 mg/d). All but two patients were treated with tacrolimus ( $5.7 \pm 2.2$  mg/d; between 2 and 12 mg/d). Medications used are listed in Table 1. All patients had superficial sensory alterations (tactile, thermal, and painful) of the lower limbs, especially of the feet. All patients with FAPTx had a permanent pacemaker. None of the controls used any medication and none exhibited any sensory deficits.

### Study design

This was a cross-sectional study in which transplanted patients with FAP were compared with a group of healthy individuals.

Table 1. Medication in use by patients with FAPTx at assessment time

Medication	
Immunosuppression	
Calcineurin inhibitors	48 (100)
Mycophenolate mofetil or mycophenolic acid	47 (98)
Corticosteroids	43 (90)
Antivirals	39 (81)
Aspirin	39 (81)
Proton pump inhibitors	47 (98)
Antianxiety agents	24 (50)
Folic acid	20 (42)
Prokinetic agents	11 (23)
Gallstone dissolution agent	8 (17)
Antidepressant agents	4 (8)
Anticoagulant	4 (8)
Anticonvulsivant	4 (8)
Antibiotics	3 (6)
Anti-hypertensive agents	3 (6)
Magnesium	3 (6)
Vitamins	3 (6)
Anti-fungal agents	2 (4)
Other drugs <sup>a</sup>	6 (13)

Values are expressed as no. of patients (%).

<sup>a</sup>Pancreatic enzymes, diuretic, probiotic, obstipant, thyroid hormone, sympathomimetic – 1 drug each patient.



## Measures and procedures

**Body composition.** Height was measured to the nearest 0.5 cm with a stadiometer (SECA, Hamburg, Germany), and body weight was measured to the nearest 0.1 kg using a standard scale (SECA). Body mass index (BMI) ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) was calculated for height and weight.

Total body and proximal femur composition were estimated using dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) (QDR-Explorer; Hologic, Waltham, MA, USA), which assesses total and regional fat, lean mass, and bone mass. The DEXA was calibrated every day with the manufacturer supplied phantom. All scans and all scan analyses were made by the same observer.

The proximal femur bone density analyses included the values of total hip, Ward's triangle, and the neck of the proximal femur from the dominant lower limb. Lower limb was defined using a line bisecting the femoral neck according to the equipment user's guide and other studies (29). For the thigh subregion, we defined a line bisecting the femoral neck and a line through the knee articulation (above the tibial plate). Forearm region was defined by a line through the elbow interarticular line.

Osteoporosis is defined as a Z-score  $\leq -2$  SD compared to age- and gender-matched controls (18). As established by the World Health Organization in postmenopausal women (18, 20), a T-score  $\leq -2.5$  (18, 19) was used to define osteoporosis ( $-1.0 < \text{T-score} < -2.5$  was considered osteopenic) (19, 20).

Bone mineral content was subtracted from the total and regional lean mass to define total and regional non-bone lean mass, which represents primarily skeletal muscle in the extremities (29, 36, 37). Both total body and the dominant lower limb were analyzed. Total body skeletal muscle mass (TBSMM) was calculated according Kim et al. (38),

$$\text{TBSMM} = (1.13 \text{ ALST}) - (0.02 \text{ age}) \\ + (0.61 \text{ sex}) + 0.97,$$

where ALST means appendicular lean soft tissue. Skeletal muscle mass (kg) was normalized for height ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) and termed skeletal muscle index (SMI) to verify the level of physical disability risk (39).

**Muscle strength.** Handgrip strength was assessed by a portable grip dynamometer E-link (Biometrics Ltd, Gwent, UK). All measurements were taken on standardized positions with standardized orders

according to recommendations by American Society of Hand Therapists and used in other studies (40–46). All measurements were taken by the same investigator. The best effort of three attempts (10 s of contraction and 90 s of rest) was used as peak force (kg) (47).

Unilateral isometric strength of the quadriceps was measured on an isokinetic dynamometer (Biodex system 3, Shirley, NY, USA), at a knee angle of 30° flexion from full extension in the dominant leg. All individuals were tested in a seated position, with the back supported against a backrest, with a hip flexion of 100° and fixed by stabilization straps across the chest, pelvis, and thigh of the tested lower limb. The shin pad was placed proximal to the ankle (25, 48). Peak torque (Nm) was the best value obtained from three attempts (10 s of contraction and 90 s of rest) (49). All patients were instructed to not perform a valsalva maneuver. Additionally, verbal encouragement was given during each trial, and the same investigator performed all of the strength measures.

**Muscle quality.** Similar to other studies (29, 34, 48, 50), MQ was defined as the ratio of isometric strength of the dominant knee (quadriceps) (Nm) to dominant lower limb lean mass. We also calculated MQ specific to the dominant thigh and to both right and left forearm.

$$\text{MQ} = \text{peak torque (Nm)} / \text{lean mass (kg)}.$$

**Functional capacity.** Functional capacity was assessed by the number of meters walked on six-minute walk test (6MWT), and because the body weight of patients directly affect the energy and work required to walking, we used the body weight-walking distance (body weight  $\times$  walking distance) to assess the walking capacity (WCp) of subjects (51, 52). The 6MWT was performed in a rectangular course of 50 m with 20 m long, according American Thoracic Society guidelines. (53).

## Data analysis

Quantitative parameters were reported as mean, standard deviation, and range, while categorical variables as number and percentage. Data were tested for normality and homogeneity of variance with the Shapiro-Wilk and Levene's tests, respectively. Between-groups (FAPTx and CON) comparisons were computed using independent *t*-test, Welch's *t*-test, or Mann-Whitney *U*-test according to the assumptions. Pearson product-moment

correlation coefficient or Spearman's rank correlation coefficient were used to study the relationship between different variables by group. Correlation coefficients were compared between groups using the procedure described by Zar (54). Statistical significance was set at an alpha level of 0.05. All data analysis was carried out using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Statistics 16.0 for Windows®; SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

## Results

### Subjects

Subject characteristics are presented in Table 2. The FAPTx group had a lower BMI when compared with CON group ( $21.9 \pm 3.9 \text{ kg/m}^2$  with a range of 15.2–30.9 vs.  $25.0 \pm 2.8 \text{ kg/m}^2$  with a range of 20.7–29.9  $\text{kg/m}^2$ ,  $p = 0.001$ ). The patients with FAPTx were assessed  $4.2 \pm 2.1$  months after their transplant surgery, with referred time since first symptom of  $3.2 \pm 2.5$  yr.

### Body composition

BMD, related scores for total body, total hip, neck, and Ward's triangle are described in Table 3. The characteristics related to fat and lean mass, TBSMM, and SMI are also described in Table 3.

**Bone mass.** While both groups had similar whole body BMD values, the FAPTx group exhibited significantly lower values for total hip, femoral neck, Ward's triangle, and the respective *T*- and *Z*-scores vs. the CON group. Based on total hip BMD scores, osteopenia was detected in 44% of the FAPTx patients with osteoporosis determined in 6% of this group when *T*-scores were used (if *Z*-scores were used, 15% of patients with FAPTx showed osteoporosis). The CON group had a

Table 2. Characteristics of participants by group

Variable	FAPTx	CON
Age (yr)	$34 \pm 7$ (23–59)	$36 \pm 7$ (21–47)
Weight (kg) <sup>a</sup>	$62.4 \pm 12.5$ (35.6–101.2)	$71.6 \pm 12.9$ (54.2–99.5)
Height (cm)	$168.9 \pm 8.0$ (153.0–185.0)	$169.0 \pm 9.6$ (153.0–190.0)
BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) <sup>a</sup>	$21.9 \pm 3.9$ (15.2–30.9)	$25.0 \pm 2.8$ (20.7–29.9)
Post-Tx time (months)	$4.2 \pm 2.1$ (2.0–10.0)	
Time referred since first symptom (yr)	$3.2 \pm 2.5$ (0.8–12.3)	

Values expressed as mean  $\pm$  SD (range).

BMI, body mass index; Post-Tx time, time after a liver transplant at the assessment day.

<sup>a</sup>Difference between groups (FAPTx vs. CON) (independent *t*-test, Welch's *t*-test, or Mann-Whitney *U*-test);  $p < 0.05$ .

Table 3. Body composition by groups

Variable	FAPTx	CON
BMD total body ( $\text{g/cm}^2$ )	$1.2 \pm 0.1$ (0.9–1.5)	$1.1 \pm 0.1$ (0.9–1.5)
BMD total hip ( $\text{g/cm}^2$ ) <sup>a</sup>	$0.9 \pm 0.1$ (0.6–1.4)	$1.0 \pm 0.1$ (0.7–1.2)
<i>T</i> -score total hip <sup>a</sup>	$-1.0 \pm 1.0$ (–3.2 to 1.4)	$-0.2 \pm 0.9$ (–2.0 to 1.2)
<i>Z</i> -score total hip <sup>a</sup>	$-0.9 \pm 1.0$ (–3.1 to 1.6)	$-0.1 \pm 0.8$ (–1.8 to 1.4)
Neck BMD ( $\text{g/cm}^2$ ) <sup>a</sup>	$0.8 \pm 0.1$ (0.6–1.0)	$0.9 \pm 0.1$ (0.6–1.2)
Neck <i>T</i> -score <sup>a</sup>	$-1.0 \pm 1.0$ (–2.6 to 0.9)	$-0.3 \pm 0.9$ (–2.7 to 1.6)
Neck <i>Z</i> -score <sup>a</sup>	$-0.7 \pm 1.0$ (–2.3 to 1.3)	$0.0 \pm 0.9$ (–2.2 to 1.7)
Ward BMD ( $\text{g/cm}^2$ ) <sup>a</sup>	$0.7 \pm 0.1$ (0.4–1.0)	$0.7 \pm 0.2$ (0.5–1.1)
Ward <i>T</i> -score <sup>a</sup>	$-0.8 \pm 1.0$ (–2.7 to 1.6)	$-0.2 \pm 1.2$ (–2.4 to 2.2)
Ward <i>Z</i> -score <sup>a</sup>	$-0.4 \pm 1.1$ (–2.5 to 1.9)	$0.3 \pm 1.0$ (–1.6 to 2.3)
Fat mass (%) <sup>a</sup>	$22.2 \pm 9.3$ (8.9–42.3)	$27.3 \pm 7.8$ (11.8–39.4)
Fat mass (kg) <sup>a</sup>	$14.3 \pm 7.8$ (4.9–33.8)	$19.3 \pm 6.1$ (8.0–33.3)
Total lean mass (kg)	$45.2 \pm 8.1$ (28.2–66.4)	$49.6 \pm 11.1$ (33.4–74.4)
LMDomLL (kg) <sup>a</sup>	$7.1 \pm 1.5$ (3.9–10.4)	$8.4 \pm 2.1$ (5.7–13.1)
LMDomT (kg) <sup>a</sup>	$4.8 \pm 1.1$ (2.6–8.2)	$6.0 \pm 1.4$ (3.9–8.6)
LMRForearm (kg)	$1.1 \pm 0.3$ (0.6–1.7)	$1.2 \pm 0.3$ (0.8–1.8)
LMLForearm (kg)	$1.0 \pm 0.3$ (0.6–1.7)	$1.1 \pm 0.3$ (0.7–1.7)
TBSMM (kg) <sup>a</sup>	$21.9 \pm 5.1$ (11.7–33.6)	$25.7 \pm 7.1$ (16.4–40.3)
SMI ( $\text{kg/m}^2$ ) <sup>a</sup>	$7.6 \pm 1.3$ (5.0–10.1)	$8.9 \pm 1.6$ (6.3–11.2)

Values expressed as mean  $\pm$  SD (range).

BMD, bone mineral density; LMDomLL, lean mass of dominant lower limb; LMDomT, lean mass of dominant thigh; LMRForearm, lean mass of right forearm; LMLForearm, lean mass of left forearm; TBSMM, total body skeletal muscle mass; SMI, skeletal muscle index.

<sup>a</sup>Difference between groups (FAPTx vs. CON) (independent *t*-test, Welch's *t*-test, or Mann-Whitney *U*-test);  $p < 0.05$ .

much lower prevalence of osteopenia (16%), with none demonstrating osteoporosis.

**Fat mass.** The FAPTx group had a significantly lower percent body fat and total fat mass compared with CON group. According to Heyward (55), percent body fat was considered below average if it is between 6% and 14% for men and between 9% and 22% for women. By this standard, 33% of patients with FAPTx showed percentage body fat values below average.

**Lean mass.** There were no differences between the two groups for total lean mass. However, patients with FAPTx presented significantly less TBSMM and less lean mass in the dominant lower limb (but not in forearms). The SMI was also significantly lower in the FAPTx group.

### Muscle strength

Values for strength (hands and quadriceps) and MQ are presented in Table 4. Again, FAPTx

Table 4. Muscle strength, muscle quality, and functional capacity by group

Variable	FAPTx	CON
Quadriceps strength (Nm) <sup>a</sup>	40.3 ± 17.3 (10.0–94.5)	72.3 ± 26.7 (35.2–122.7)
Right handgrip strength (kg) <sup>a</sup>	33.3 ± 11.4 (6.4–5.2)	46.4 ± 14.6 (24.6–82.3)
Left handgrip strength (kg) <sup>a</sup>	32.0 ± 11.0 (7.2–9.5)	43.5 ± 13.5 (22.8–79.0)
DomLLMQ (Nm/kg) <sup>a</sup>	5.7 ± 1.9 (2.6–10.8)	8.4 ± 1.9 (5.2–11.6)
ThMQ (Nm/kg) <sup>a</sup>	8.0 ± 2.7 (3.8–15.0)	11.8 ± 2.6 (7.8–16.2)
RightFMQ (Nm/kg) <sup>a</sup>	31.3 ± 8.2 (5.6–51.8)	39.0 ± 4.7 (31.1–51.0)
LeftFMQ (Nm/kg) <sup>a</sup>	31.7 ± 7.8 (9.0–49.5)	40.1 ± 5.6 (31.8–50.7)
6MWT (m) <sup>a</sup>	512.2 ± 136.4 (163.5–708.9)	685.2 ± 100.5 (525.7–971.2)
WCp (kg/m) <sup>a</sup>	32 031.2 ± 10 868.8 (6906.4–67 237.9)	49 313.1 ± 12 412.7 (31 674.4–72 210.7)

Values expressed as mean ± SD (range).

DomLLMQ, dominant lower limb muscle quality; ThMQ, thigh muscle quality; RightFMQ, right forearm muscle quality; LeftFMQ, left forearm muscle quality; 6MWT, six-minute walk test; WCp, walking capacity.

<sup>a</sup>Difference between groups (FAPTx vs. CON) (independent *t*-test, Welch's *t*-test, or Mann-Whitney *U*-test); *p* < 0.001.

group exhibited significantly lower quadriceps and handgrip muscle strength and reduced MQ than CON group.

#### Functional capacity

Values for functional capacity (6MWT and WCp) are described in Table 4. FAPTx group presented significantly lower values for functional capacity expressed by lower number of walked meters and walking capacity than CON group.

Correlations between walking capacity, body composition, and muscle strength by groups.

For patients with FAPTx, WCp presented a positive and moderate association with BMI ( $r = 0.416$ ), TBSMM ( $r_s = 0.552$ ), dominant lower limb ( $r = 0.690$ ), dominant thigh ( $r = 0.687$ ), and SMI ( $r = 0.625$ ). CON group showed higher values for these correlations; however, they were significantly only for WCp with TBSMM ( $r_s = 0.867$ ) and dominant lower limb ( $r = 0.904$ ). Absolute or relative fat mass were not related to WCp in FAPTx group.

WCp and muscle strength variables showed positive and moderate correlations for PAFTx group. WCp was related to handgrip (right plus left hand) ( $r = 0.626$ ) and peak torque ( $r_s = 0.537$ ). Higher values for these correlations were observed in CON group; however, the differences in correlations were not significant.

Quadriceps strength correlations with dominant lower limb lean mass, dominant thigh lean mass, and TBSMM were low for FAPTx ( $r_s = 0.493$ ;  $r_s = 0.460$ ;  $r_s = 0.451$ , respectively). When compared with CON group, only correlation between quadriceps strength and TBSMM was significantly different ( $r_s = 0.814$ ).

The highest associations for proximal femur BMD were observed with BMI ( $r_s = 0.515$ ),

quadriceps muscle strength ( $r_s = 0.492$ ), and TBSMM ( $r_s = 0.486$ ). None of these correlations were significantly different for CON group; however, correlation between proximal femur BMD and dominant thigh lean mass was different between groups ( $r = 0.418$  and  $r = 0.770$ ). Fat mass was not related to bone mass for PAFTx group.

#### Discussion

The major findings of our study are that individuals with FAP who have recently undergone liver transplantation do have substantially lower BMI, bone mass at the proximal femur, fat mass and muscle mass, and functional capacity compared to the CON group. This results in a higher risk of disability as evaluated by the SMI.

The low BMI observed in our patients with FAPTx may be because of gastrointestinal problems causing malabsorption and malnutrition (56, 57) which would result in an altered metabolic rate (58). These gastrointestinal problems likely contribute to the risk for disability and probably one of the reasons for a lower BMD (59) and muscle mass in patients with FAPTx when compared to healthy people, although body weight is also an independent predictor of bone density (60). In our study, values for BMD (femoral neck and ward) in patients with FAPTx, are higher than the only other available study with FAP patients, who did not undergo a liver transplant but had a mean disease duration of  $7.5 \pm 5.6$  yr (26). Unfortunately, it is not possible for us to evaluate whether the difference was owing to the liver transplant or to disease duration, or some other disease related variable, because our study is cross-sectional.

All patients in the FAPTx group had altered sensory input in the lower limbs, which is generally

one of first symptoms experienced by patients with FAP. Diminished sensory function is usually a consequence of changes in the peripheral nerves and is associated with attenuated BMD and loss of function (61, 62). Our data support these findings. Loss of sensory function leads to lack of pain perception, balance and motor deficits, and autonomic neuropathies (e.g., microvascular complications). Taken together, this results in a higher risk of fractures and lower muscle force production (61, 62). Several studies have addressed the relationship between BMD and muscle strength (36, 60) supporting the concept that mass and strength of bones are mainly determined by dynamic loads from the skeletal muscles (63, 64). Other variables like demographic, biochemical, or lifestyle factors (64) could also influence BMD. In fact, physical activity involves mechanical actions that are generated by muscle contraction and may influence the bone remodelling processes (60). Our patients with FAPTx demonstrated a strength loss of 44% vs. the CON group and MQ was approximately 33% lower than that of the CON group. Although with these data we could not state whether lower MQ is attributed to abnormal muscle contractility or abnormal nerve conduction because all patients had polyneuropathy. Coupled with the lower BMD of the hip, femoral neck, and Ward's triangle, it is clear that the patients in our study exhibit a constellation of decrements consistent with increased risk for falls, fractures, and disability.

Because in our group, proximal femur BMD is positively more influenced by BMI and lean mass than fat mass, suggesting a strategy of gaining weight might be implemented. However, this weight gain should be obtained concomitant with a gain of lean mass; hence, regular physical exercise with emphasis on strengthening lower limb muscles may be important. The prevention and early treatment of bone mass losses in patients with FAP is considered a clinical priority (26).

More recent literature shows the adverse effects of steroids on bone mass after transplant (16, 65–67). However, we could not confirm this with our data. A new and more profound study on bone mass and immunosuppressants should be conducted with FAP patients. For these patients, several other factors could be related to low bone mass and not only medication. Patients in FAPTx showed lower handgrip strength than CON group but not lower forearm lean mass and this shows that loss of strength occurs prior to loss of lean mass and loss of strength is probably consequence of peripheral denervation and sensory alterations, which is characteristic of this population.

Numerous studies in older individuals (without FAP) have examined the relationships between the level of physical disability and some measure of body composition and/or muscle strength (32, 39, 68, 69). Overall, these studies found functional thresholds or cutpoints for muscle mass below which the risk for physical disability increases in older men and women (32, 39). These functional thresholds for quadriceps strength may be useful in targeting individuals for intervention programs before they become clinically frail (32). Janssen et al. (39) observed that SMI values lower than 5.75 kg/m<sup>2</sup> for women and 8.50 kg/m<sup>2</sup> for men denoted high disability risk, with scores of 5.76–6.75 and 8.51–10.75 kg/m<sup>2</sup> denoting moderate risk for women and men, respectively. Also, Rantanen et al. (35) in a longitudinal study found cutoff points for grip strength that were associated with future functional limitations and disability in individuals older than 45 yr and observed that those with handgrip strength values lower than 42 kg were at moderate risk of functional limitations and disability, with those at the lowest tertile (<37 kg) with the highest risk of functional limitations and disability. Most of our patients with FAPTx fall into a moderate to high risk category of physical disability. In fact, all male patients with FAPTx showed values consistent with a moderate (36%) to high (64%) risk of physical disability, while women exhibited a moderate (45%) to high (15%) risk of physical disability. All were in the lowest tertile of handgrip strength, with the highest risk of functional limitations and disability. None of the males of CON group have values for handgrip strength lower than 42 kg, and thus, none were in moderate or highest risk of functional limitations and disability. Correlations between WCp and handgrip strength show clearly the importance of handgrip for functional capacity ( $r = 0.626$  and  $r = 0.811$  for FAPTx and CON group, respectively) (Fig. 1). This is particularly highlighted when considering the age differences between our study (approximately 35 yr) and that of Janssen et al. (approximately 70 yr) (39) or Rantanen et al. (men 45–68 yr) (35). Further, our CON group had a large portion of men (79%) and a small portion of women (30%) classified with moderate risk of physical disability, with no one classified as high risk. Thus, the risk of developing physical disabilities is clearly much higher in patients with FAPTx, and this is occurring at considerably younger age than normally seen in individuals without FAPTx.

Although higher than other studies with chronic liver disease patients (70) [but equal to heart transplanted patients (52)], values for 6MWT show



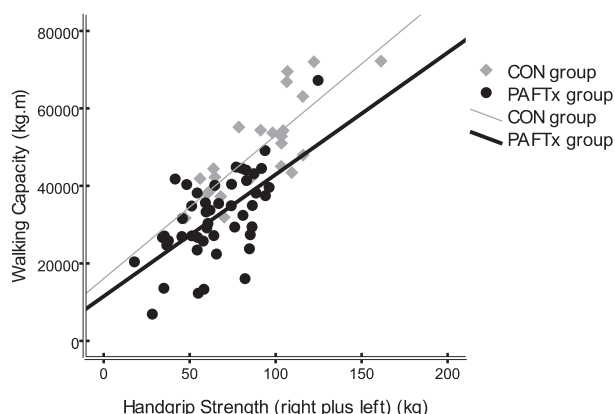


Fig. 1. Scatter plot of walking capacity (kg/m) vs. handgrip strength (right plus left) (kg) by groups.

that five patients (10.4%) had values lower than 300 m which some authors (71) found to be an independent predictor of increased mortality risk for patients with mild-to-moderate heart failure. Because most of daily living activities are performed at submaximal levels of exertion, 6MWT could better reflect the functional capacity for daily living activities instead of performing a more costly and time-consuming laboratory test. Values for 6MWT and WCp in FAPTx group show that FAP transplanted patients have functional limitations.

A major limitation to this study is its cross-sectional nature, which makes it difficult to ascertain the effects that the transplant and associated medications would have on our measures. It is feasible that variables like aerobic capacity and physical activity levels would play a significant role in our measurements. However, our current measures are indeed related to physical activity and may be a sufficient surrogate for such (e.g., bone mass, strength, skeletal muscle mass, and functional capacity) (60, 72). Future work depicting the effect of transplantation and recovery from such a treatment is absolutely critical in this population.

Another limitation is the time since first symptoms until liver transplant. Waiting for a liver transplant could have also negative implications on muscle and bone mass, because FAP is a degenerative disease. After the first symptoms, disease progression does not stop, and more time on a waiting list could have a negative impact on muscle function, lean, and bone mass. Relationships between time of disease and/or waiting list time with variables of function or bone mass, for FAP disease, have not been studied previously, although Monteiro et al. (4) stated that patients with FAPTx should be transplanted early, in the first years of symptoms. This should be a factor taken into consideration for those working with FAP

patients. Strategies for improving BMD, muscle mass, strength, and MQ should be investigated to enhance quality of life in patients with FAP, both before and after transplantation. These strategies might be nutritional, pharmacologic, exercise-based, or any combination of these. Physical activity and muscle strength have been found to be independent significant predictors of BMD (31, 59, 60) and resistance training might have great potential for these individuals with low strength and BMD. A longitudinal study is necessary to determine whether change can be elicited with a training program and whether this equates to improvement in MQ, physical function, aerobic capacity, and quality of life. From a clinical perspective, preventing bone loss (i.e., lowering fracture risk) in this population is of high importance, and preventions/treatment strategies that accomplish this task will also provide additional health benefits.

In conclusion, we found that patients with FAP who have recently undergone a liver transplant have substantially attenuated bone mass, fat mass, skeletal muscle mass, and strength compared to a healthy control group. This equates to lower walking capacity and MQ and a higher risk of physical disability (SMI) in patients with FAPTx. To our knowledge, these are the first quantitative data on patients with FAP who have undergone liver transplantation. Our data suggest that an early physical rehabilitation program may be warranted to improve functional capacity and reduce the risk of physical disability in this population.

## References

- SALES-LUÍS ML. Polineuropatia Amiloidótica Familiar do Tipo Português: do artigo original ao futuro. *Sinapse* 2006; 6(Suppl): 40.
- DAMAS AM, ALMEIDA MR, GALES L, CARDOSO I, SARAIVA MA. Utilização de Fármacos na Terapia da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. *Sinapse* 2006; 6(1 Suppl 1): 168.
- HERLENIUS G, WILCZEK H, LARSSON M, ERICZON BG. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy world transplant registry. *Transplantation* 2004; 77: 64.
- MONTEIRO E, FREIRE A, BARROSO E. Familial amyloid polyneuropathy and liver transplantation. *J Hepatol* 2004; 41: 188.
- CONCEICAO I. Clínica e história natural da polineuropatia amiloidótica familiar. *Sinapse* 2006; 12(Suppl 1): 86.
- SOSA A. Epidemiologia genética da polineuropatia amiloidótica familiar. *Sinapse* 2006; 6(1 Suppl 1): 74.
- PERDIGOTO R, FURTADO AL, FURTADO E et al. The Coimbra University Hospital experience in liver transplantation in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Transplant Proc* 2003; 35: 1125.

8. ERICZON B, LARSSON M, HERLENIUS G, WILCZEK H. Report from the familial amyloidotic polyneuropathy world transplant registry (FAPWTR) and the domino liver transplant registry (DLTR). *Amyloid* 2003; 10(Suppl 1): 67.
9. SUHR OB. Impact of liver transplantation on familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) patients symptoms and complications. *Amyloid* 2003; 10(Suppl 1): 77.
10. STANGOU AJ, HAWKINS P. Liver transplantation in trans-thyretin-related familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 615.
11. PADDON-JONES D, SHEFFIELD-MOORE M, CREE M et al. Atrophy and impaired muscle protein Synthesis during prolonged inactivity and stress. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4836.
12. REID C, MURGATROYD P, WRIGHT A, MENON D. Quantification of lean and fat tissue repletion following critical illness: a case report. *Crit Care* 2008; 12(3): R79.
13. HUSSAINI SH, SOO S, STEWART SP et al. Risk factors for loss of lean body mass after liver transplantation. *Appl Radiat Isot* 1998; 49: 663.
14. MAURY G, LANGER D, VERLEDEN G et al. Skeletal muscle force and functional exercise tolerance before and after lung transplantation: a cohort study. *Am J Transplant* 2008; 8: 1275.
15. KEOGH JB, TSALAMANDRIS C, SEWELL RB et al. Bone loss at the proximal femur and reduced lean mass following liver transplantation: a longitudinal study. *Nutrition* 1999; 15: 661.
16. COMPSTON JE. Osteoporosis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 321.
17. MAALOUF NM, SAKHAE K. Treatment of osteoporosis in patients with chronic liver disease and in liver transplant recipients. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006; 9: 456.
18. COHEN A. Osteoporosis after solid organ and bone marrow transplantation. *Osteoporos Int* 2003; 14: 617.
19. MONEGAL A, NAVASA A, GUANABENS N et al. Bone disease after liver transplantation: a long-term prospective study of bone mass changes, hormonal status and histomorphometric characteristics. *Osteoporos Int* 2001; 12: 484.
20. HAY JH. Osteoporosis in liver diseases and after liver transplantation. *J Hepatol* 2003; 38: 856.
21. CRIPPIN JS. Bone disease after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001; 7: S27.
22. CARSON KL, HUNT CM. Medical problems occurring after orthotopic liver transplantation. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1666.
23. LÓPEZ MM, VALENZUELA JE, ÁLVAREZ FC, LÓPEZ-ÁLVAREZ MR, CECILIA GS, PARICIO PP. Long-term problems related to immunosuppression. *Transpl Immunol* 2006; 17: 31.
24. COLLIER J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology* 2007; 46: 1271.
25. PIEBER K, CREVENNA R, NUHR MJ et al. Aerobic capacity, muscle strength and health-related quality of life before and after orthotopic liver transplantation: preliminary data of an Austrian transplantation centre. *J Rehabil Med* 2006; 38: 322.
26. CONCEIÇÃO IM, MIRANDA LC, SIMÕES E, GOUVEIA RG, EVANGELISTA TD, DE CARVALHO M. Bone mineral density in familial amyloid polyneuropathy and in other neuromuscular disorders. *Eur J Neurol* 2005; 12: 480.
27. PAINTER PL, LUETKEMEIER MJ, MOORE GE et al. Health-related fitness and quality of life in organ transplant recipients. *Transplantation* 1997; 64: 1795.
28. STEPHENSON AL, YOSHIDA EM, ABBOUD RT, FRADET G, LEVY RD. Impaired exercise performance after successful liver transplantation. *Transplantation* 2001; 72: 1161.
29. NEWMAN AB, HAGGERTY CL, GOODPASTER B et al. Strength and muscle quality in a well-functioning cohort of older adults: the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 323.
30. HASEGAWA R, ISLAM MM, LEE SC, KOIZUMI D, ROGERS ME, TAKESHIMA N. Threshold of lower body muscular strength necessary to perform ADL independently in community-dwelling older adults. *Clin Rehabil* 2008; 22: 902.
31. NORDSTRÖM P, NORDSTRÖM G, LORENTZON R. Correlation of bone density to strength and physical activity in young men with a low or moderate level of physical activity. *Calcif Tissue Int* 1997; 60: 332.
32. PLOUTZ-SNYDER L, MANINI T, PLOUTZ-SNYDER R, WOLF D. Functionally relevant thresholds of quadriceps femoris strength. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57A: B144.
33. HÄKKINEN K, ALEN M, KALLINEN M et al. Muscle CSA, force production, and activation of leg extensors during isometric and dynamic actions in middle-aged and elderly men and women. *J Aging Phys Act* 1998; 6: 232.
34. TRACY BL, IVEY FM, HURLBUT D et al. Muscle quality. II. Effects Of strength training in 65- to 75-yr-old men and women. *J Appl Physiol* 1999; 86: 195.
35. RANTANEN T, GURALNIK JM, FOLEY D et al. Midlife hand grip strength as a predictor of old age disability. *JAMA* 1999; 281: 558.
36. ELKIN S, WILLIAMS L, MOORE M, HODSON ME, RUTHERFORD OM. Relationship of skeletal muscle mass, muscle strength and bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Clin Sci* 2000; 99: 309.
37. VISSER M, FUERST T, LANG T, SALAMONE L, HARRIS TB. Validity of fan-beam dual-energy X-ray absorptiometry for measuring fat-free mass and leg muscle mass. *J Appl Physiol* 1999; 87: 1513.
38. KIM J, WANG Z, HEYMSFIELD SB, BAUMGARTNER RN, GALLAGHER D. Total-body skeletal muscle mass: estimation by a new dual-energy X-ray absorptiometry method. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 378.
39. JANSSEN I, BAUMGARTNER RN, ROSS R, ROSENBERG IH, ROUBENOFF R. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 413.
40. JANSEN CW, NIEBUHR BR, COUSSIRAT DJ, HAWTHORNE D, MORENO L, PHILLIP M. Hand force of men and women over 65 years of age as measured by maximum pinch and grip force. *J Aging Phys Act* 2008; 16: 24.
41. MATHIOWETZ V, KASHMAN N, VOLLAND G, WEBER K, DOWE M, ROGERS S. Grip and pinch strength: normative data for adults. *Arch Phys Med Rehabil* 1985; 66: 69.
42. TANDER B, AKPOLAT T, DURMUS D, CANTURK F. Evaluation of hand functions in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2007; 29: 477.
43. PEOLSSON A, HEDLUND R, OBERG B. Intra- and inter-tester reliability and reference values for hand strength. *J Rehabil Med* 2001; 33: 36.
44. GOODSON A, MCGREGOR AH, DOUGLAS J, TAYLOR P. Direct, quantitative clinical assessment of hand function: usefulness and reproducibility. *Man Ther* 2007; 12: 144.
45. HAIDAR SG, KUMAR D, BASSI RS, DESHMUKH SC. Average versus maximum grip strength: which is more consistent? *J Hand Surg [Br]* 2004; 29: 82.
46. PYLATIUK C, KARGOV A, SCHULZ S, DODERLEIN L. Distribution of grip force in three different functional prehension patterns. *J Med Eng Technol* 2006; 30: 176.

47. AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE AS. ACSM's Health-Related Physical Fitness Assessment Manual, 3rd edn. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
48. METTER EJ, LYNCH N, CONWIT R, LINDLE R, TOBIN J, HURLEY B. Muscle quality and age: cross-sectional and longitudinal comparisons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999; 54: B207.
49. WIESINGER GF, QUITTAN M, ZIMMERMANN K et al. Physical performance and health-related quality of life in men on a liver transplantation waiting list. *J Rehabil Med* 2001; 33: 260.
50. LYNCH NA, METTER EJ, LINDLE RS et al. Muscle quality. I. Age-associated differences between arm and leg muscle groups. *J Appl Physiol* 1999; 86: 188.
51. CHETTA A, ZANINI A, PISI G et al. Reference values for the 6-min walk test in healthy subjects 20–50 years old. *Respir Med* 2006; 100: 1573.
52. DOUTRELEAU S, DI MARCO P, TALHA S, CHARLOUX A, PIQUARD F, GENY B. Can the six-minute walk test predict peak oxygen uptake in men with heart transplant? *Arch Phys Med Rehabil* 2009; 90: 51.
53. AMERICAN THORACIC SOCIETY, ATS. ATS statement: guidelines for the six minute walk test. 2002.
54. ZAR JH. *Biostatistical Analysis*. 4th ed., Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall, 1999.
55. HEYWARD VH. *Advanced Fitness Assessment & Exercise Prescription*, 3rd edn. Champaign, IL: Human Kinetics, 1997.
56. DE CARVALHO M, CONCEICAO I, BENTES C, LUIS ML. Long-term quantitative evaluation of liver transplantation in familial amyloid polyneuropathy (Portuguese V30M). *Amyloid* 2002; 9: 126.
57. SARAIVA MM. Alterações digestivas na polineuropatia amiloidótica familiar. *Sinapse* 2006; 6(1 Suppl 1): 110.
58. FONSECA I. Emagrecimento e Desnutrição na Polineuropatia Amiloidótica Familiar de Tipo Português. *Sinapse* 2006; 6(1 Suppl 1): 121.
59. SZULC P, BECK TW, MARCHAND F, DELMAS PD. Low skeletal muscle mass is associated with poor structural parameters of bone and impaired balance in elderly men – The MINOS study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 721.
60. HUGHES V, FRONTERA W, DALLAL G, LUTZ K, FISHER E, EVANS W. Muscle strength and body composition: associations with bone density in older subjects. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27: 967.
61. STROTMEYER E, CAULEY JA, SCHWARTZ AV et al. Reduced peripheral nerve function is related to lower hip BMD and calcaneal QUS in older white and black adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1803.
62. BARBOSA AR. Reabilitação na Polineuropatia Amiloidótica Familiar. *Sinapse* 2006; 6(1 Suppl 1): 163.
63. KLEFTER O, FELDT-RASMUSSEN U. Is increase in bone mineral content caused by increase in skeletal muscle mass/strength in adult patients with GH-treated GH deficiency? A systematic literature analysis. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 213.
64. PANG MY, MAK MK. Muscle strength is significantly associated with hip bone mineral density in women with Parkinson's disease: a cross-sectional study. *J Rehabil Med* 2009; 41: 223.
65. FORMAN LM. Long-term metabolic complications posttransplantation. Controversies in management. In: EVERSON GT, TROTTER JF, eds. *Clinical Gastroenterology: Liver Transplantation: Challenging Controversies and Topics*. Totowa: Humana press; 2009: 135.
66. LEVY GA. Long term immunosuppression and drug interactions. *Liver Transpl* 2001; 7(11 Suppl 1): S53.
67. GOFFIN E, DEVOGELAER J-P, LALAOUI A et al. Tacrolimus and low-dose steroid immunosuppression preserves bone mass after renal transplantation. *Transpl Int* 2002; 15: 73.
68. JANSSEN I, HEYMSFIELD SB, ROSS R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 889.
69. AVLUND K, SCHROLL M, DAVIDSEN M, LOVBORG B, RANTANEN T. Maximal isometric muscle strength and functional ability in daily activities among 75-year-old men and women. *Scand J Med Sci Sports* 1994; 4: 32.
70. ALAMERI H, SANAI F, DUKHAYIL M et al. Six Minute Walk Test to assess functional capacity in chronic liver disease patients. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3996.
71. ARSLAN S, EROL MK, GUNDOGDU F et al. Prognostic value of 6-minute walk test in stable outpatients with heart failure. *Tex Heart Inst J* 2007; 34: 166.
72. ROUBENOFF R, HUGHES V. Sarcopenia: current concepts. *J Gerontol Med Sci* 2000; 55A: M716.

### **ESTUDO 3**

“Supervised Exercise versus Home-based Exercise on body Composition, Strength, Walking Capacity, Levels of Physical Activity and Quality of Life of Familial Amyloidotic Polyneuropathy Patients Submitted to a Liver Transplant”.

Em Submissão





# **Supervised Exercise Versus Home-Based Exercise on Body Composition, Strength, Walking Capacity, Levels of Physical Activity and Quality of Life of Familial Amyloidotic Polyneuropathy Patients Submitted to a Liver Transplant.**

Maria Teresa Tomás<sup>1, 2</sup>, Helena Santa-Clara<sup>1</sup>, Estela Monteiro<sup>3, 4</sup>, Paula Marta Bruno<sup>1</sup>, Eduardo Barroso<sup>3</sup>, Luís Bettencourt Sardinha<sup>1</sup>, Bo Fernhall<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Human Kinetics, Technical University of Lisbon; <sup>2</sup>Health Technologies School, Polytechnic Institute of Lisbon; <sup>3</sup>Curry Cabral Hospital; <sup>4</sup>Faculty of Medicine, University of Lisbon; <sup>5</sup>University of Illinois Urbana-Champaign.

Liver transplantation is the only effective therapy known to stop the progression of Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP) disease. Both FAP and transplantation result in functional limitations which may be ameliorated by exercise training, but the effect of exercise training in FAP patients after a liver transplant (FAPTX) is currently unknown.

**Purpose:** To evaluate the effects of six months of exercise training (supervised or home-based) on body composition, muscle strength, walking capacity, levels of physical activity and quality of life in FAPTX patients.

**Methods:** Thirty nine (39) FAPTX patients were assessed after liver transplant (4.3±3.3 months) for body composition (Dual Energy X-ray Absorptiometry), isometric handgrip (grip dynamometer-E-Link), quadriceps muscle strength (isokinetic dynamometer - Biodex) and walking Capacity (six minutes walk test – 6MWT). Levels of physical activity and quality of life were assessed by Seven Days Physical Activity Recall (7D-PAR) and Medical Outcome Study item short-form Health Survey (SF-36<sup>®</sup>) questionnaires, respectively. Subjects were assigned to three groups: control (CG) (16 FAPTX patients, 13 males and 3 females, 33±9 years, BMI 22.6±3.3 kg.m<sup>-2</sup>) with no exercise intervention, supervised exercise (SEG) (8 patients, 5 males and 3 females, 34±7 years, BMI 20.4±4.5 kg.m<sup>-2</sup>) and home-based exercise training (HBG) (15 patients, 4 males and 11 females, 35±5 years, BMI 22.3±4.3 kg.m<sup>-2</sup>).

**Results:** Exercise program had positively influenced body composition variables (total and regional lean mass, total body skeletal muscle mass, proximal femur T-score) walking capacity and right handgrip. Only for SEG exercise has positively changed weight, BMI and physical disability risk score.

**Conclusions:** Exercise training improved body composition, walking capacity and muscle strength and increased body weight and BMI in FAPTX patients. This improvement was greater in the supervised exercise group than in home-based group, suggesting supervised exercise training should be considered as part of the therapeutic approach in this population.

**Keywords:** Liver Transplant; Familial Amyloidotic Polyneuropathy; Body Composition; Walking Capacity

## **BACKGROUND**

Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP), is a hereditary degenerative disease (1). Survival is typically 10-20 years following diagnosis (2). FAP is caused by the extracellular deposition of insoluble amyloid fibers, which is mostly synthesized in the liver (98%) (3, 4) This leads to autonomic alterations, weight loss, renal failure with proteinuria, visual problems, and motor changes coupled with muscle weakness and atrophy (2). The highest prevalence for FAP is reported in northern Portugal but it also exists in other countries such as Japan, Sweden, Finland, Holland and Denmark Brazil and Mallorca (2, 3, 5-7).

The only effective treatment of FAP is liver transplant, with 5 and 10 year survival rates of 90% (8) and 75% (8), respectively. Although survival post transplant has improved greatly, the combination of transplantation coupled with immunosuppressant medication is also associated with several comorbidities including dyslipidemia, hypertension, diabetes, obesity, osteoporosis, sarcopenia, muscle pain and metabolic syndrome (9-11).

It is likely that many of the common comorbidities associated with liver transplantation can be ameliorated by physical rehabilitation with a focus on exercise training. Physical function is limited post-liver transplantation (12, 13) (14) and there is an association between poor prognosis and reduced physical function (13, 15). However, exercise training can improve exercise capacity, body composition and muscle strength (9, 16-18) following transplantation but there is no information on the effects of exercise rehabilitation in FAP.

The purpose of this study was to evaluate the effect of exercise rehabilitation on body composition, muscle strength, exercise capacity and quality of life in patients with FAP, Portuguese type. Because many of these patients live in isolated areas with limited access to medical facilities, we also compared the effect of home-based vs supervised exercise rehabilitation.

## MATERIAL and METHODS

### Subjects

Patients were invited to participate in this study if they were FAPTX patients between 2-12 mo post-transplant (Post-TX time). Forty-eight (48) patients (28 males and 20 females) gave their informed consent and participated in this study and were distributed in three groups: supervised exercise (SEG), home-based exercise (HB) and a control group (CG) (fig 1). Thirty nine (39) patients completed the protocol which includes two laboratory visits for assessment. The supervised exercise group (n=8) consisted only of patients living in Lisbon area to allow appropriate access to the supervised exercise sessions. The remaining patients were randomly assigned to the home-based group (n=15) or the control group (n=16).

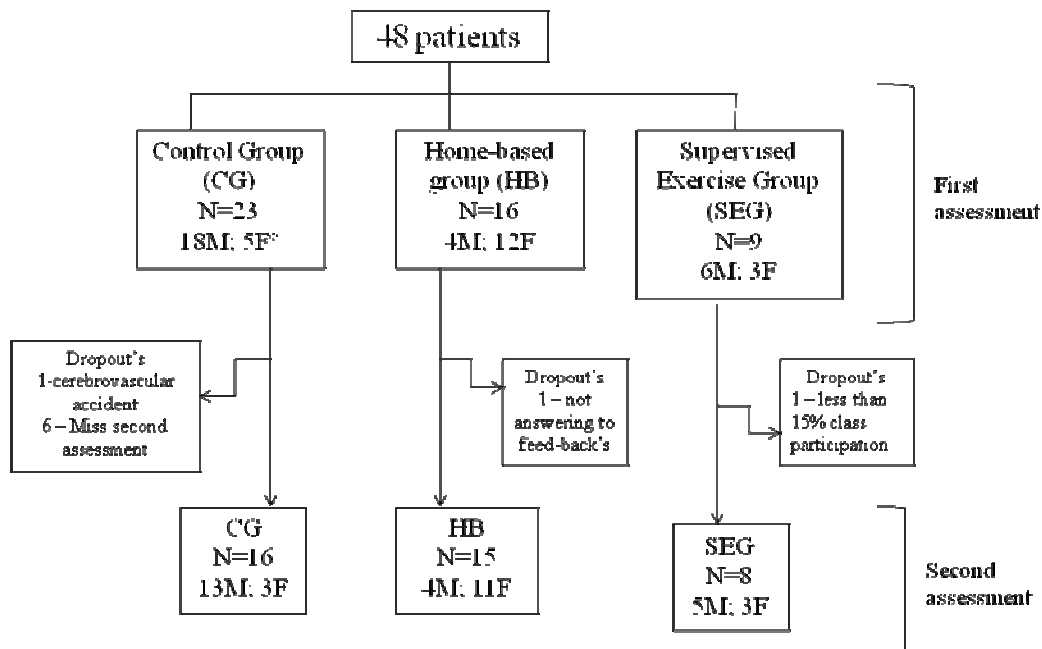


Fig 1 – Consort diagram of the study

Descriptive characteristics of the patients are shown in Table 1. All patients signed informed consent prior to participation and the study protocol was approved by the Hepatobiliopancreatic and Transplantation Centre of Curry Cabral Hospital and the Faculty of Human Kinetics at Lisbon Technical University Institutional Review Board.

Immunosuppressive medications at time of first assessment included Prednisone (36 patients;  $12.2 \pm 4.4$  mg per day), Mycophenolate of mofetil or Mycophenolic acid (37 patients;  $1239.5 \pm 383.3$  mg per day) and Tacrolimus (37 patients;  $5.9 \pm 2.2$  mg per day). Only two patients

were treated with Sirolimus or Ciclosporine instead of Tacrolimus.. All patients had superficial sensory alterations (tactile, thermal and painful) of the lower limbs, especially of the feet and all had a permanent pace-maker. At transplantation time patients had more than one year since first symptoms (12-180 months). Thirty patients had a score of I on the PND scoring system (19) 6 patients had a score of PND II and 3 on PND IIIA (table I). None had a score of IIIB or IV. None of the patients exercised regularly prior to the intervention or even prior to transplantation.

## **Measurements**

### *Body Composition*

Height was measured to the nearest 0.5 cm with a stadiometer (SECA, Hamburg, Germany) and body weight was measured to the nearest 0.1 kg using a standard scale (SECA, Hamburg, Germany). Body mass index (BMI) ( $\text{kg.m}^{-2}$ ) was calculated from height and weight.

Total body composition and proximal femur bone mass were estimated using Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) (QDR-Explorer; Hologic, Waltham, MA, USA). The DEXA was calibrated every day with the manufacturer supplied phantom. All scans and all scan analyses were made by the same investigator.

Upper and lower limb were defined according to the equipment user's guide and other studies (20).

The proximal femur bone mineral density (PFemur BMD) analyses included the values of total hip, Ward's triangle and the neck of the proximal femur from the dominant lower limb (opposed to the support lower limb). For this study, definitions of osteoporosis included those that describe subjects in relation to age and gender matched controls ( $Z\text{-score} \leq -2SD$ ) (21), as well as criteria established by the World Health Organization (21, 22) in postmenopausal women ( $T\text{-score} \leq -2.5$ ) (21, 23). A reduced bone density ( $T\text{-score}$  of -1.0 to -2.5) was considered osteopenia (22, 23).

Bone mineral content was subtracted from the total and regional lean mass to define total and regional non-bone lean mass, which represents primarily skeletal muscle in the extremities (20, 24, 25). Total body, upper limbs and the dominant lower limb were analysed. Total body skeletal muscle mass (TBSMM) was calculated according Kim & colleagues (26). Skeletal muscle mass (kg) was normalized for height ( $\text{kg.m}^{-2}$ ) and termed skeletal muscle index (SMI) and used as a marker of physical disability risk (27).

### *Strength Assessment*

Unilateral isometric strength of the quadriceps was measured on a dynamometer (Biodex, system 3, Shirley, New York), at a knee angle of 30° flexion from full extension in the dominant leg. All individuals were tested in a seated position, with the back supported against a backrest, with a hip flexion of 100° and fixed by stabilization straps across the chest, pelvis and thigh of the tested lower limb. The shin pad was placed proximal to the ankle (28, 29). Peak force was defined as the best value obtained from 3 attempts (10 seconds of contraction and 90 seconds of rest) (30).

Handgrip strength was assessed by a portable grip dynamometer E-Link (Biometrics Ltd, Gwent, UK). All measurements were taken in standardized positions with standardized orders according to recommendations by American Society of Hand Therapists as previously described (31-37). Similar to other studies a measure of muscle quality was defined by the ratio of strength and lean mass which according to some studies could be a better indicator of muscle function (38, 39). For our study we choose the ratio isometric strength (Nm) at the knee to leg lean mass in kg by DEXA to define dominant lower limb specific strength (20, 24, 29) and the ratio of handgrip strength and upper limb lean mass respectively (20, 24, 29) to define right and left upper limb specific strength.

All patients were instructed not to perform a valsalva manoeuvre during the testing. Additionally, verbal encouragement was given during each trial and the same investigator performed all of the strength measurements.

### *Walking Capacity*

The polyneuropathy disability (PND) scoring system was used to assess motor function where: I - sensory disturbances but preserved walking capability; II – impaired walking but without use of any walking aid; IIIA – walking with help of one walking aid; IIIB – walking with help of two walking aids and IV – patients are confined to a wheel chair or bedridden (19) .

The six minutes walk test (6MWT) was performed according to American Thoracic Society guidelines (40) in a rectangular course of 50m. Walking capacity (WCp) was assessed by the number of meters walked on six minutes walk test, and because the body weight of patients directly affect the energy and work required to walking, the body weight-walking distance (body weight×walking distance) were used to assess the walking capacity of subjects (41-43).

### *Levels of Physical Activity*

The Seven Days Physical Activity Recall (7D-PAR) questionnaire (44, 45) was used to analyze levels of physical activity . The questionnaire was administered using a semi-structured

interview, and estimates how long a person spends in physical activity and strength and flexibility exercises for a seven day period prior to the interview. Only activities of moderate intensity or above were considered as well as periods of exercise time greater than 10 minutes (46).

### *Health Related Quality of Life*

Health related quality of life (HRQL) can be defined as a “multidimensional construct that reflects physical and psychological well-being of the individual” (47, 48). HRQL was measured with Medical Outcome Study item short-form Health Survey (SF-36<sup>®</sup>) questionnaire, the most common instrument used to measure HRQL in liver transplant patients (49, 50).

### **Intervention**

Patients of the *supervised exercise group* (SEG) participated in a physical exercise program of light to moderate intensity, for 24 weeks, 3 times a week for 60 minutes per session. The participation rate was between 40% and 100% (77% of mean participation). The exercise sessions included aerobic exercise, resistance muscle strength training, balance and sensoriomotor training. Aerobic exercises were performed on treadmill, bicycle, rowing with rates of perceived exertion lower than 15 on Borg scale (RPE scale). Initial speed on the treadmill was determined from mean velocity performed on the 6 minute walk test and initiated at 50% of this value with progressive increments of 10% every three week according perceived exertion and alternating with other ergometers (one ergometer per week). Muscle resistance training was conducted using Thera-Band<sup>®</sup> equipment and also with other equipments (free weight, dumbbells, exercises using body weight, etc) in 1 to 2 set's; 8-12 repetitions; for each of the 8 to 10 exercises. Sensoriomotor training was also performed with Thera-Band<sup>®</sup> equipments, specially stability trainer and flex-bar in 1 to 2 exercises lasting 40 seconds each with 3 repetitions with 20 seconds rest between sets. All sessions started and finished with flexibility exercises and all finished with a cool down period of 10 minutes average. Total time of each exercise session was around 60 minutes.

*Home-based exercise group* (HBG): This group trained at home for 24 weeks, with Thera-Band<sup>®</sup> equipment (exercise bands, hand ball exerciser and flexBar<sup>®</sup> of different resistances; ABS<sup>®</sup> exercise ball and stability trainer), with similar prescription as SEG. Prior to the beginning of the program, patients attended a practice session and were instructed on exercise program, equipment security and proper method and mechanics for each exercise. Then, monthly, follow-up practice sessions were provided coupled with written exercise material. Participants also received bi-monthly feed-back by telephone. Whenever geographically possible or when patients came to the



transplant unit for regular clinical observation, feed-back was also delivered in person. The exercise load was increasing every 2 weeks by the increasing of volume of exercises passing from one series of repetitions during the first two weeks to two series of repetitions in second two weeks and by the intensity given by the resistance of different colors of the elastic bands.

The *Control group* (CG) completed all the testing but did not participate in any exercise program. If patients asked, they were given verbal information about values obtained in assessment of their physical condition, and information about active lifestyles.

### **Statistical Analysis**

Data analysis was carried out using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Statistics 17.0 for Windows<sup>®</sup>, SPSS Inc, Chicago, USA). Statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

Baseline characteristics between groups were evaluated with one-way ANOVA.

Mixed between-within subjects ANOVA was conducted in a 2 (pre vs post training) by 3 (groups) design to assess the effect of the program. When a significant interaction was observed in the two-way ANOVA, one-way ANOVA or Kruskal-Wallis one-way ANOVA by ranks were performed on second assessment measures. Scheffé or Conover and Iman post-hoc comparisons (51) were calculated in case of significant differences. Also, if there was a significant interaction in two-way ANOVA, paired-samples t-test's or wilcoxon signed-rank test were used to assess the effect of time (differences between pré and post intervention in each group).

### **RESULTS**

The 3 groups (SEG, HBG and CG) were similar in age, weight, height, BMI, time after transplantation and inpatient time. HBG reported a longer time between beginning of symptoms and transplantation (Table I). The immunosuppression prescribed for three groups was similar at first assessment.

Table I – Baseline characteristics of participants by group.

Characteristics	SEG (5M; 3F)	HBG (4M; 11F)	CG (13M; 3F)	p-value
Age (years) <sup>b</sup>	34±7 (28-48)	35±5 (28-44)	33±9 (23-59)	NS
Weight (kg) <sup>b</sup>	60.0±16.9 (49.8-101.2)	61.2±12.7 (35.6-75.8)	66.1±11.7 (49.6-95.4)	NS
Height (m) <sup>a</sup>	1.71±0.09 (1.56-1.81)	1.66±0.08 (1.53-1.85)	1.71±0.08 (1.56-1.83)	NS
BMI (kg.m <sup>-2</sup> ) <sup>b</sup>	20.4±4.5 (16.6-30.9)	22.3±4.3 (15.2-30.6)	22.6±3.3 (18.0-28.5)	NS
Prednisone (mg/day) <sup>a</sup>	11.6±8.1 (0.0-20.0)	12.8±4.1 (5.0-20.0)	9.5±4.4 (0-15.0)	NS
Tacrolimus (mg/day) <sup>a</sup>	4.9±1.7 (3.0-8.0)	6.3±2.6 (3.0-12.0)	6.0±2.0 (2.0-8.5)	NS
Post-TX time (months) <sup>b</sup>	4.3±3.3 (2-10)	3.1±1.2 (2-6)	4.2±1.4 (2-7)	NS
Impatient time (days) <sup>b</sup>	14.5±3.4 (11-22)	20.1±13.1 (12-64)	15.9±4.9 (9-28)	NS
Time referred since first symptoms (month) <sup>b</sup>	26.4±16.7 (10.0-60.0)	57.0±48.4 (12.0-180.0)	27.8±16.3 (11.0-72.0)	0.021
PND I	6	11	13	
PND II	2	3	1	
PND IIIA	0	1	2	

Values expressed as mean±SD (range) or number of subjects for PND score

<sup>a</sup>Difference between groups (one-way ANOVA)

<sup>b</sup>Difference between groups (Kruskal-Wallis one-way ANOVA by ranks)

NS - Not Significant (p>0.05); SEG - Supervised exercise group; HBG - Home-based group; CG - Control group; BMI - Body Mass Index; PND - Polyneuropathy disability scoring system

### Body Composition

Body composition values are presented in Table II. An interaction between time and group, was observed for weight (p=0.004) and BMI (p=0.008). Only SEG gained significantly weight and BMI (6.05 kg and 2.03 kg.m<sup>-2</sup>, respectively; p=0.017 and p=0.017).

Total lean mass (p=0.004), right upper limb lean mass (p=0.002), dominant lower limb lean mass (p<0.000), TBSMM (p<0.000) and SMI (p<0.000) showed an interaction between time and group (or intervention). Only SEG and HBG changed significantly (p<0.05) with SEG showing the greatest increases while CG did not change or decreased increments (and with losses in total lean mass). For SMI only SEG had a significant increment (p=0.012)

There were no interactions for absolute or relative fat mass.

At first assessment, lowest values for proximal femur BMD were presented by SEG (0.76 g.cm<sup>-2</sup>). In fact groups are different (p=0.030 and p=0.027 respectively at first and second assessment) and SEG presented already values considered as having osteopenia, which is not observed in HBG or CG (0.86 g.cm<sup>-2</sup> and 0.91 g.cm<sup>-2</sup>, respectively). For proximal femur T-score,

the ANOVA repeated measures showed a group by time interaction ( $p=0.045$ ), with the smallest loss of bone mass in SEG (-0.01 vs -0.21 and -0.06 on HBG and CG respectively) with a significant and negative change for HBG.

### *Strength Assessment*

Strength values for handgrip and quadriceps and specific strength are presented in Table III. A significant interaction was observed only for right handgrip strength ( $p=0.043$ ) although all groups increased significantly ( $p<0.05$ ) muscle strength. For the other strength variables, increases were similar over time, showing no specific effect of the exercise training program.

### *Walking Capacity*

Walking capacity values are presented in Table IV. No interaction was observed for 6MWT, however there was a time effect and distance walked increased from first assessment to second in all groups. For walking capacity an interaction was observed ( $p=0.012$ ), although all groups increased significantly WCp ( $p<0.05$ ). Again, SEG showed the greatest increases.

### *Levels of Physical Activity*

Levels of physical activity values are presented in Table IV. An interaction was observed only in strength and flexibility exercises and only for SEG and HBG this change was significant.

### *Health Related Quality of Life*

Scale scores of all components of SF-36 are presented in table V. No interaction was observed in any of the components. Physical functioning, role physical, general health, social function and health transition were improved in all groups over time.

Table II - Body composition by groups.

Parameter	SEG (5M; 3F)		HBG (4M; 11F)		CG (13M; 3F)		p		
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Group <sup>a</sup>	Time <sup>b</sup>	Interaction <sup>c</sup>
Weight (kg)	60.03(17.0)	66.08(18.6) <sup>d</sup>	61.21(12.7)	62.75(14.7)	66.08(11.7)	66.15(12.0)			0.004*
BMI (kg.m <sup>-2</sup> )	20.44(4.5)	22.48(4.9) <sup>d</sup>	22.27(4.3)	22.84(5.2)	22.58(3.3)	22.55(3.3)			0.008*
Total Lean Mass (kg)	43.35(9.3)	46.94(10.5) <sup>d</sup>	41.74(8.0)	43.48(8.0) <sup>d</sup>	49.92(7.8)	49.65(8.1)			0.004*
Right Upper Limb Lean Mass (kg)	2.27(0.7)	2.61(0.8) <sup>d</sup>	2.16(0.6)	2.27(0.6) <sup>d</sup>	2.89(0.7)	2.92(0.7)			0.002*
Left Upper Limb Lean Mass (kg)	2.16(0.7)	2.38(0.8)	1.94(0.5)	2.02(0.6)	2.71(0.7)	2.75(0.7)	0.012	<0.000	0.090
Dominant Lower Limb Lean Mass (kg)	6.55(1.7)	7.50(1.8) <sup>d</sup>	6.50(1.4)	6.76(1.5) <sup>d</sup>	7.91(1.5)	7.92(1.7)			<0.000*
TBSMM (kg)	20.26(5.4)	22.81(6.1) <sup>d</sup>	19.63(4.7)	20.30(4.9) <sup>d</sup>	24.90(5.1)	24.94(5.3)			<0.000*
SMI (kg.m <sup>-2</sup> )	6.86(1.2)	7.74(1.5) <sup>d</sup>	7.07(1.2)	7.34(1.3)	8.47(1.2)	8.49(1.3)			<0.000*
Fat Mass (kg)	13.86(9.1)	16.54(10.2)	16.36(7.6)	17.30(9.1)	13.16(6.6)	13.92(6.8)	0.582	0.009	0.142
Fat Mass (%)	22.21(8.7)	24.10(9.3)	26.19(8.7)	26.54(8.6)	20.20(7.9)	20.58(8.0)	0.160	0.061	0.368
BMDTot (g.cm <sup>-2</sup> )	1.09(0.1)	1.05(0.09)	1.16(0.1)	1.13(0.1)	1.15(0.11)	1.14(0.11)	0.176	<0.000	0.322
PFemur BMD (g.cm <sup>-2</sup> )	0.76(0.1)	0.75(0.09)	0.86(0.1)	0.83(0.1)	0.91(0.16)	0.90(0.15)	0.027	0.006	0.051
PFemur T-score	-1.73(0.9)	-1.74(0.7)	-0.83(0.83)	-1.04(0.77) <sup>d</sup>	-0.73(1.01)	-0.79(0.97)			0.045*
PFemur Z-score	-1.58(0.9)	-1.60(0.8)	-0.73(0.82)	-0.95(0.74)	-0.62(1.03)	-0.69(0.97)	0.058	0.005	0.059

Values expressed as mean(SD)

SEG - Supervised exercise group; HBG - Home-based group; CG - Control group

BMI - Body Mass Index; TBSMM - Total Body Skeletal Muscle Mass; SMI - Skeletal Muscle Index; BMDTot - Total Bone Mineral Density; PFemur BMD - Proximal femur BMD

a - test of between subjects (groups) effects; b - test of within subjects (time) effects; c - test of interaction between the independent factor and repeated measures; d - difference between pre and post intervention (paired-samples-t-test or Wilcoxon signed-rank test); e - difference between groups for post intervention values (one-way ANOVA or Kruskal-Wallis one-way ANOVA by ranks); \*p&lt;0.05

Table III – Muscle Strength and Specific Strength by groups

Parameter	SEG (5M; 3F)		HBG (4M; 11F)		CG (13M; 3F)		p		
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Group <sup>a</sup>	Time <sup>b</sup>	Interaction
Right Handgrip Strength (kg)	29.53(11.0)	35.85(11.5) <sup>d</sup>	31.02(10.4)	32.98(10.6) <sup>d</sup>	36.94(11.7)	42.12(14.8) <sup>d</sup>			0.043*
Left Handgrip Strength (kg)	28.98(10.8)	33.73(11.0)	28.96(9.6)	32.19(11.4)	35.59(13.5)	38.93(14.6)	0.275	<0.000	0.542
Quadriceps Strength (Nm)	32.35(12.0)	42.96(13.9)	36.09(11.2)	47.52(18.7)	51.09(22.1)	57.39(19.2)	0.032	<0.000	0.597
Right Upper Limb Specific Strength (Nm/kg)	13.10(3.12)	13.82(2.36)	14.33(3.27)	14.40(2.54)	12.75(3.52)	14.07(3.48)	0.650	0.017	0.129
Left Upper Limb Specific Strength (Nm/kg)	13.50(3.54)	14.44(3.45)	14.88(3.37)	15.73(3.12)	13.08(4.08)	14.00(4.00)	0.385	0.002	0.990
Dominant Lower Limb Specific Strength (Nm/kg)	4.98(1.39)	5.80(1.81)	5.64(1.81)	7.00(2.40)	6.37(2.25)	7.37(1.72)	0.166	0.002	0.773

Values expressed as mean(SD)

SEG - Supervised exercise group; HBG – Home-based group; CG – Control group

a – test of between subjects (groups) effects; b – test of within subjects (time) effects; c – test of interaction between the independent factor and repeated measures; d – difference between pre and post intervention (paired-samples-t-test or Wilcoxon signed-rank test); e - difference between groups for post intervention values (one-way ANOVA or Kruskal-Wallis one-way ANOVA by ranks); \*p&lt;0.05

Table IV – Walking capacity and levels of physical activity by groups.

Parameter	SEG (5M; 3F)		HBG(4M; 11F)		CG (13M; 3F)		p		
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Group <sup>a</sup>	Time <sup>b</sup>	Interaction <sup>c</sup>
6MWT (m)	506.2(119.1)	579.6(132.4)	491.2(139.9)	539.9(151.5)	510.8(146.3)	562.5(139.1)	0.878	<0.000	0.332
Walking Capacity (kg.m)	29760.3(7492.7)	37700.4(9874.1) <sup>d</sup>	30657.0(11399.4)	34402.1(12652.7) <sup>d</sup>	32335.6(10013.1)	35699.1(10072.7) <sup>d</sup>			0.012*
Moderate Intensity Activities (min/week) <sup>e</sup>	15.0(42.4)	148.8(138.0)	109.0(137.6)	392.3(246.9)	141.3(196.9)	183.4(359.8)	0.073	0.006	0.116
High Intensity Activities (min/week)	26.3(74.2)	41.3(45.5)	0.0(0.0)	46.7(106.0)	12.5(44.9)	89.4(160.1)	0.543	0.033	0.508
Stairs Flight (number/day)	2.6(2.7)	6.0(7.5)	9.0(8.1)	11.2(12.1)	9.8(7.3)	11.4(9.1)	0.118	0.157	0.916
Strength and Flexibility exercises (min/day) <sup>e</sup>	0.0(0.0)	35.0(16.3) <sup>d</sup>	8.0(14.9)	31.3(19.1) <sup>d</sup>	7.5(11.3)	12.0(24.0)			0.011*
Strength and Flexibility exercises (days/week) <sup>e</sup>	0.0(0.0)	3.3(1.8) <sup>d</sup>	1.2(2.0)	2.7(1.1) <sup>d</sup>	1.5(2.1)	1.2(1.9)			0.001*

Values expressed as mean(SD)

SEG - Supervised exercise group; HBG - Home-based group; CG - Control group; 6MWT - Six Minute Walk Test

a – test of between subjects (groups) effects; b – test of within subjects (time) effects; c – test of interaction between the independent factor and repeated measures; d – difference between pre and post intervention (paired-samples-t-test or Wilcoxon signed-rank test); e - difference between groups for post intervention values (Kruskall-Wallis one-way ANOVA by ranks); \*p<0.05

Table V – Health related quality of life by groups

Components	SEG (5M; 3F)		HBG(4M; 11F)		CG (13M; 3F)		p		
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Group <sup>a</sup>	Time <sup>b</sup>	Interaction <sup>c</sup>
SF36-Physical Functioning	67.5(7.6)	76.3(16.0)	60.3(22.1)	67.0(19.2)	70.0(22.5)	81.3(18.8)	0.182	0.002	0.711
SF36-Role Physical	34.4(37.6)	78.1(33.9)	30.0(40.3)	70.0(41.4)	46.9(39.7)	64.1(36.5)	0.876	0.002	0.152
SF36-Bodily Pain	70.9(16.3)	67.0(19.4)	70.5(21.7)	67.6(31.9)	70.5(24.0)	80.4(22.6)	0.671	0.760	0.139
SF36-General Health	62.9(18.1)	61.5(17.5)	57.7(22.8)	58.1(23.3)	65.8(19.5)	67.5(20.4)	0.481	0.013	0.160
SF36-Vitality	53.8(9.2)	58.8(13.0)	57.7(21.3)	58.3(22.3)	62.8(14.6)	66.9(21.4)	0.426	0.141	0.672
SF36-Social Function	68.8(18.9)	84.4(17.4)	72.5(26.4)	78.3(28.5)	83.6(18.7)	89.1(21.3)	0.306	0.010	0.449
SF36-Role Emotional	75.0(38.8)	95.8(11.8)	64.4(46.3)	73.3(42.2)	79.2(34.2)	77.1(31.5)	0.502	0.108	0.281
SF36-Mental Health	73.5(8.5)	76.0(16.7)	66.4(26.4)	68.8(28.8)	79.0(12.6)	81.3(13.2)	0.202	0.252	0.999
SF36-Health Transition	3.0(0.9)	1.8(0.7)	2.7(1.0)	2.1(1.0) <sup>a</sup>	2.8(1.1)	2.1(0.7)	0.995	<0.000	0.306

Values expressed as mean(SD)

SEG - Supervised exercise group; HBG - Home-based group; CG - Control group

a –test of between subjects (groups) effects; b – test of within subjects (time) effects; c – test of interaction between the independent factor and repeated measures

## DISCUSSION

The major new findings of this study was that exercise training performed by FAP patients after liver transplantation increased weight, lean mass, skeletal muscle mass, handgrip strength, exercise capacity and reduced bone loss. Although all groups tended to improve in most of the other measured variables, the exercise program showed higher increments on SEG

The SEG group had an increased body weight following our intervention. In general, weight gain is reported as a negative side effect of immunosuppressive medication (52, 53). However for these patients, weight gain is of major importance due to gastrointestinal problems caused by malabsorption and malnutrition (54). The weight gain appeared to be a result of gains in both lean and fat mass. Increments in lean mass may be important since such changes have been related to improvements in activities of daily living and quality of life (27, 55-57). However, in our study there was no evidence that exercise improved quality of life.

The observation of greater increment in muscle mass than in strength could be related to lesions of peripheral nerves in this population. Although in our intervention we paid special attention to sensorimotor training which should affect the afferent input on the motoneuron (58) and lead to increased strength. It is possible that a longer time of the intervention will have different impact on strength and muscle mass.

Values from 6MWT are lower than found other studies with transplant patients (59, 60) (heart, lung, kidney, pancreas, liver and bone marrow). Nevertheless, post intervention, our patients reached similar values to those in other studies with patients 12 months post liver transplant (17, 61). Furthermore, improvements of over 70 meters are clinically important (62, 63). In this study only the SEG had improvements higher than 70 meters and neither HBG nor CG groups had reached even the clinical difference of 54 meters (64). Walking capacity was also lower than any of the other studies which evaluated this variable (41-43) before our intervention. Although walking capacity increased in all groups, SEG had the greatest increments suggesting that the supervised exercise program provided added benefit. The walking capacity improved differentially in the SEG as a combination of the increase in body weight and walking distance on the 6MWT. Thus, the SEG walking further after the intervention despite a gain a body weight, providing support for a beneficial effect of the supervised exercise program.

More recent recommendations for minimal levels of physical activity that promote and maintain health in healthy adults between the 18 and 65 years indicate a minimum of 30 daily minutes of aerobic physical activity of moderate intensity at least 5 days a week or a minimum of 20 minutes



of physical activity of high intensity 3 days a week (or combinations of both) associated to a muscular strength and endurance training at least 2 times a week (46). Initially no patients of our study approached these minimums of physical activity for health. Post intervention, almost all patients had raised their levels of moderate physical activity to meet these values, although we did not observe a direct effect of the exercise programs. Groups also changed the time they spend with strength and flexibility exercises due to interventions, but indeed SEG shows the highest increments and only the SEG and HBG reached the recommendations of at least 2 days a week (46).

To our knowledge, only one study analyzed HRQL in transplanted FAP patients comparing values before and after transplant (65) but they did not use the SF-36 questionnaire. Our data show that our patients had higher HRQL than other liver transplanted populations (not FAP) (16) who used also SF-36 to assess HRQL. In other studies physical activity was positively associated to increments in HRQL (66, 67), however we saw no change in HRQL.

A major limitation to our study is the reduced size of sample, especially SEG with only 8 patients. It will be advisable to reproduce this study with an higher sample size and, if it is possible, in a balanced experimental design (both by groups of intervention and by gender).

In conclusion, we have show that a regular combined exercise program of moderate intensity do really have benefits in body composition, muscle strength and exercise capacity in liver transplanted FAP patients less than 12 months pos transplant. If, by logistical reasons, such as geographical or others, a supervised program could not be performed, at least a home-based exercise program should be recommended and delivered to these patients, since positive results do really could account to their global rehabilitation. Of our knowledge, this results has never been showed in other studies with transplanted patients, specifically with FAP, and thus clinical recommendation of this kind of intervention should became part of global intervention and routine care with these patients.

## REFERENCES

1. Luís ML. Polineuropatia Amiloidótica Familiar do Tipo Português: do artigo original ao futuro. *Sinapse*. 2006;6(Suplemento):40-2.
2. Conceicao I. Clinica e história natural da polineuropatia amiloidotica familiar. *Sinapse*. 2006;12(2)(Maio, suplemento 1):86-90.
3. Coelho T. Familial amyloid polyneuropathy: new developments in genetics and treatment. *Curr Op Neurology*. 1996;9:355-9.
4. Hund E, Linke RP, Willig F, Grau A. Transthyretin-associated neuropathic amyloidosis. Pathogenesis and treatment. *Neurology*. 2001;56:431-5.
5. Munar-Ques M. [Corino Andrade disease]. *An R Acad Nac Med (Madr)*. 1999;116(3):667-80; discussion 81-2.
6. Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-Related Familial Amyloidotic Polyneuropathy. *Arch Neurol*. 2005;62:1057-62.
7. Hou X, Aguilar M, Small DH. Transthyretin and familial amyloidotic polyneuropathy. Recent progress in understanding the molecular mechanism of neurodegeneration. *FEBS Journal*. 2007;274:1637-50.
8. Wilczek HE, Larsson M, Ericzon B-G. Current Status of Liver Transplantation (LTx) for Hereditary Amyloidoses and Domino Liver Transplantation (DLT):The Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (FAPWTR) and the Domino Liver Transplant Registry (DLTR) Perspective. *Transpl Int*. 2009;22(4 Suppl (Meeting Abstract)):4.
9. Surgit O, Ersoz G, Gursel Y, Ersoz S. Effects of exercise training on specific immune parameters in transplant recipients. *Transpl Proc*. 2001;33:3298.
10. Forman LM. Long-Term Metabolic Complications Posttransplantation. Controversies in Management. In: Everson GT, Trotter JF, editors. *Clinical Gastroenterology: Liver Transplantation: Challenging Controversies and Topics*. Totowa: Humana press; 2009. p. 135-44.
11. Renner EL, Dufour J-F. Medical Problems after Liver Transplantation. In: Killenberg PG, Clavien P-A, editors. *Medical Care of the Liver Transplant Patient*. 3rd Edition ed. Massachusetts: Blackwell Publishing Ltd; 2006. p. 397-418.
12. Pirenne J, Van Gelder F, Kharkevitch T, Nevens F, Verslype C, Peetermans WE, et al. Tolerance of liver transplant patients to strenuous physical activity in high-altitude. *Am J Transplant*. 2004 Apr;4(4):554-60.
13. Epstein SK, Freeman RB, Khayat A, Unterborn JN, Pratt DS, Kaplan MM. Aerobic capacity is associated with 100-day outcome after hepatic transplantation. *Liver Transpl*. 2004 Mar;10(3):418-24.
14. Iscar M, Montoliu MA, Ortega T, Rodriguez B, Rodriguez M, Glez-Pinto I, et al. Functional capacity before and after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2009 Apr;41(3):1014-5.

- 15.Dharancy S, Lemyze M, Boleslawski E, Nevriere R, Declerck N, Canva V, et al. Impact of impaired aerobic capacity on liver transplant candidates. *Transplantation*. 2008 Oct 27;86(8):1077-83.
- 16.Krasnoff JB, Vintro AQ, Ascher NL, Bass NM, Paul SM, Dodd MJ, et al. A randomized trial of exercise and dietary counseling after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2006 Aug;6(8):1896-905.
- 17.Beyer N, Aadahl M, Strange B, Kirkegaard P, Hansen BA, Mohr T, et al. Improved physical performance after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg*. 1999 Jul;5(4):301-9.
- 18.Warburton DE, Sheel W, Hodges AN, Stewart IB, Yoshida EM, Levy RD, et al. Effects of Upper Extremity Exercise Training on Peak Aerobic and Anaerobic Fitness in Patients After Transplantation. *The American Journal of Cardiology*. 2004;93:939-43.
- 19.Juneblad K, Naslund A, Olofsson BO, Suhr OB. Outcome of exercise electrocardiography in familial amyloidotic polyneuropathy patients, Portuguese type, under evaluation for liver transplantation. *Amyloid*. 2004 Sep;11(3):208-13.
- 20.Newman AB, Haggerty CL, Goodpaster B, Harris T, Kritchevsky S, Nevitt MC, et al. Strength and Muscle Quality in a Well-Functioning Cohort of Older Adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(3):323-30.
- 21.Cohen A. Osteoporosis after solid organ and bone marrow transplantation. *Osteoporos Int*. 2003;14:617-30.
- 22.Hay JH. Osteoporosis in liver diseases and after liver transplantation. *J Hepatology*. 2003;38:856-65.
- 23.Monegal A, Navasa A, Guanabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ, et al. Bone disease after liver transplantation: a long-term prospective study of bone mass changes, hormonal status and histomorphometric characteristics. *Osteoporos Int*. 2001;12:484-92.
- 24.Elkin S, Williams L, Moore M, Hodson ME, Rutherford OM. Relationship of skeletal muscle mass, muscle strength and bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Clin Sci*. 2000;99:309-14.
- 25.Visser M, Fuerst T, Lang T, Salamone L, Harris TB. Validity of fan-beam dual-energy X-ray absorptiometry for measuring fat-free mass and leg muscle mass. *J Appl Physiol*. 1999;87(4):1513-20.
- 26.Kim J, Wang Z, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Gallagher D. Total-body skeletal muscle mass: estimation by a new dual-energy X-ray absorptiometry method. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:378-83.
- 27.Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol*. 2004 Feb 15;159(4):413-21.
- 28.Pieber K, Crevenna R, Nuhr MJ, Quittan M, Peck-Radosavljevic M, Fialka-Moser V, et al. Aerobic capacity, muscle strength and health-related quality of life before and after orthotopic liver transplantation: preliminary data of an Austrian transplantation centre. *J Rehabil Med*. 2006 Sep;38(5):322-8.
- 29.Metter EJ, Lynch N, Conwit R, Lindle R, Tobin J, Hurley B. Muscle quality and age: cross-sectional and longitudinal comparisons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1999 May;54(5):B207-18.

30. Wiesinger GF, Quittan M, Zimmermann K, Nuhr M, Wichlas M, Bodingbauer M, et al. Physical performance and health-related quality of life in men on a liver transplantation waiting list. *J Rehabil Med*. 2001 Nov;33(6):260-5.
31. Jansen CW, Niebuhr BR, Coussirat DJ, Hawthorne D, Moreno L, Phillip M. Hand force of men and women over 65 years of age as measured by maximum pinch and grip force. *J Aging Phys Act*. 2008 Jan;16(1):24-41.
32. Mathiowetz V, Kashman N, Volland G, Weber K, Dowe M, Rogers S. Grip and pinch strength: normative data for adults. *Arch Phys Med Rehabil*. 1985 Feb;66(2):69-74.
33. Tander B, Akpolat T, Durmus D, Canturk F. Evaluation of hand functions in hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2007;29(4):477-80.
34. Peolsson A, Hedlund R, Oberg B. Intra- and inter-tester reliability and reference values for hand strength. *J Rehabil Med*. 2001 Jan;33(1):36-41.
35. Goodson A, McGregor AH, Douglas J, Taylor P. Direct, quantitative clinical assessment of hand function: usefulness and reproducibility. *Man Ther*. 2007 May;12(2):144-52.
36. Haidar SG, Kumar D, Bassi RS, Deshmukh SC. Average versus maximum grip strength: which is more consistent? *J Hand Surg [Br]*. 2004 Feb;29(1):82-4.
37. Pylatiuk C, Kargov A, Schulz S, Doderlein L. Distribution of grip force in three different functional prehension patterns. *J Med Eng Technol*. 2006 May-Jun;30(3):176-82.
38. Lynch NA, Metter EJ, Lindle RS, Fozard JL, Tobin JD, Roy TA, et al. Muscle quality. I. Age-associated differences between arm and leg muscle groups. *J Appl Physiol*. 1999 Jan;86(1):188-94.
39. Ploutz-Snyder L, Manini T, Ploutz-Snyder R, Wolf D. Functionally relevant thresholds of quadriceps femoris strength. *J Gerontol Biol Sci*. 2002;57A(4):B144-B52.
40. American Thoracic Society, ATS. ATS Statement: guidelines for the six minute walk test. 2002.
41. Chetta A, Zanini A, Pisi G, Aiello M, Tzani P, Neri M, et al. Reference values for the 6-min walk test in healthy subjects 20-50 years old. *Respiratory Medicine*. 2006;100:1573-8.
42. Doutreleau S, Di Marco P, Talha S, Charloux A, Piquard F, Geny B. Can the six-minute walk test predict peak oxygen uptake in men with heart transplant? *Arch Phys Med Rehabil*. 2009 Jan;90(1):51-7.
43. Carter R, Holiday DB, Nwasuruba C, Stocks J, Grothues C, Tiep B. 6-Minute Walk Work for Assessment of Functional Capacity in Patients With COPD. *Chest*. 2003;123:1408-15.
44. Sallis JF, Haskell W, Wood P. Physical activity assessment methodology in the Five-City Project. *Am J Epidemiol*. 1985;121:91-106.
45. Kriska AM, Caspersen CJ. Introduction to a Collection of Physical Activity Questionnaires. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 1997 Jun;29(6 (supplement)):5-9.
46. Haskell WL, Lee I-M, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health. Updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007;116:000-.

- 47.Bravata D, Keeffe EB. Quality of life and Emploment After Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2001;7:S119-S23.
- 48.Pontillo K. Productivity and Social rehabilitation of the Transplant Recipient. In: Killenberg PG, Clavien P-A, editors. *Medical Care of the Liver Transplant Patient*. 3rd Edition ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2006. p. 489-502.
- 49.Jay CL. A review of quality of life instruments used in liver transplantation. *J Hepatology.* 2009;51:949-59.
- 50.Tome S, Wells J, Said A, Lucey M. Quality of life after liver transplantation. A systematic review. *J Hepatology.* 2008;48:567-77.
- 51.Conover WJ, Iman RL. *On Multiple Comparison Procedures*. Technical, Los Alamos Scientific Laboratory; 1979.
- 52.Muir AJ. Immunosuppressive Medications. In: Killenberg PG, Clavien P-A, editors. *Medical care of the Liver Transplant Patient*. Massachusetts: Blackwell Publishing Ltd; 2006. p. 505-21.
- 53.López MM, Valenzuela JE, Álvarez FC, López-Álvarez MR, Cecilia GS, Paricio PP. Long-term problems related to immunosuppression. *Transpl Immunol.* 2006;17:31-5.
- 54.de Carvalho M, Conceicao I, Bentes C, Luis ML. Long-term quantitative evaluation of liver transplantation in familial amyloid polyneuropathy (Portuguese V30M). *Amyloid.* 2002 Jun;9(2):126-33.
- 55.Melton LJ, 3rd, Khosla S, Crowson CS, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Epidemiology of sarcopenia. *J Am Geriatr Soc.* 2000 Jun;48(6):625-30.
- 56.Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc.* 2002 May;50(5):889-96.
- 57.Janssen I. Influence of sarcopenia on the development of physical disability: the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc.* 2006 Jan;54(1):56-62.
- 58.Bruhn S, Kullmann N, Gollhofer A. Combinatory Effects of High-Strength Training and Sensorimotor Training on Muscle Strength. *Int J Sports Med.* 2006;27:401-6.
- 59.Tomczak CR, Warburton DE, Riess KJ, Jendzjowsky NG, Esch BT, Liang Y, et al. Pulmonary oxygen uptake and heart rate kinetics during the six-minute walk test in transplant recipients. *Transplantation.* 2008 Jan 15;85(1):29-35.
- 60.Tomczak CR, Warburton DE, Riess KJ, Jendzjowsky NG, Liang Y, Bhambhani Y, et al. A prediction model for estimating pulmonary oxygen uptake during the 6-minute walk test in organ transplant recipients. *Transplant Proc.* 2007 Dec;39(10):3313-6.
- 61.Barcelos S, Dias AS, Forgiarini Jr LA, Monteiro MB. [Liver transplantation: effects in pulmonary capacity, functional condition and quality of life]. *Arq Gastroenterol.* 2008 Jul-Sep;45(3):186-91.
- 62.Enright PL. The Six-Minute Walk Test. *Respiratory Care.* 2003;48(8):783-5.

- 63.Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, Tracy RP, McNamara R, Arnold A, et al. The 6-min Walk Test. A Quick Measure of Functional Status in Elderly Adults. *Chest*. 2003;123(2):387-98.
- 64.Finch E, Brooks D, Stratford PW, Mayo NE. *Physical Rehabilitation Outcome Measures. A Guide to Enhanced Clinical Decision Making*. Second Edition ed. Association CP, editor. Toronto: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
- 65.Jonsén E, Suhr O, Tashima K, Athlin E. Early liver transplantation is essential for familial amyloidotic polyneuropathy patient's quality of life. *Amyloid*. 2001;8:52-7.
- 66.Cowling T, Jennings LW, Goldstein RM, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Klintmalm GB, et al. Liver Transplantation and Health-Related Quality of Life: Scoring Differences Between Men and Women. *Liver Transpl*. 2004;10(1):88-96.
- 67.Painter P, Krasnoff J, Paul SM, Ascher NL. Physical activity and health-related quality of life in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2001 Mar;7(3):213-9.



## CAPÍTULO IV

### **DISCUSSÃO**





O objectivo principal deste estudo foi analisar os efeitos de um programa de exercício em doentes portadores de PAF submetidos a transplante hepático. Adicionalmente analisámos de que modo algumas componentes da condição física seriam ou não diferentes da população saudável.

Para atingir este objectivo analisámos 48 indivíduos portadores de PAF e submetidos a transplante hepático há menos de um ano. A estes indivíduos e após a alocação aleatória e sucessiva nos diferentes grupos de intervenção (GES e HB) ou de controlo, aplicámos um programa de exercício combinado (grupos GES e HB), com a duração de 6 meses.

Adicionalmente comparámos estes 48 pacientes PAF com um grupo de indivíduos aparentemente saudáveis (n=25) para analisar, de que modo é que os indivíduos PAF transplantados apresentavam ou não, diferenças na composição corporal, na capacidade funcional e na força muscular.

Num estudo paralelo analisamos a força de preensão em indivíduos portadores de PAF transplantados (n=85) e não transplantados mas em lista activa para transplante (n=59) e comparamos estes valores com um grupo de indivíduos saudáveis (n=62).

## **1. Composição corporal e força muscular**

As características demográficas da amostra deste estudo, reflectem as características clínicas desta população, com aparecimento de sintomatologia predominantemente numa faixa etária entre os 20 e os 40 anos e com predominância de IMC muito baixos essencialmente devido às alterações gastrointestinais <sup>(1)</sup>.

O agravamento da sintomatologia no pré-transplante, tem um impacto muito grande na evolução pós-transplante <sup>(2)</sup>. Por esta razão, alguns autores <sup>(2)</sup>, defendem que o

transplante hepático, deve ser feito numa faixa etária relativamente jovem e com início da sintomatologia o mais precoce possível.

O facto de se tratar de uma grande cirurgia abdominal, com tempos de internamento médios de 2 a 3 semanas e o tempo pós transplante ainda ser relativamente curto na amostra estudada, poderia também justificar o IMC mais baixo.

Existe também na prática clínica e na nossa amostra, uma menor percentagem de doentes em que as alterações gastrointestinais não são um dos sintomas predominantes, reflectindo-se em IMC mais elevados.

O baixo IMC observado na maioria dos pacientes PAF transplantados quando comparados com indivíduos aparentemente saudáveis poderá ser devido aos problemas gastrointestinais, característicos da maioria dos doentes PAF e que causam malabsorção e malnutrição <sup>(1, 3)</sup> eventualmente associados a níveis alterados da taxa de metabolismo <sup>(4)</sup>. Estes problemas gastrointestinais contribuem também provavelmente para o risco de incapacidade e poderão ser uma das razões para a menor densidade mineral óssea (DMO) <sup>(5)</sup> e massa muscular esquelética total (MMET) observada nos indivíduos PAF transplantados quando comparados com sujeitos saudáveis. Alguns autores demonstraram que o peso corporal e a actividade física são preditores independentes da densidade óssea <sup>(6)</sup>.

Apenas os grupos que efectuaram exercício físico (supervisionado – GES ou *home-based* – GHB) apresentaram um aumento no peso (6.05kg e 1.54kg respectivamente) em consequência do programa de intervenção. Apesar de tudo, este aumento foi significativo apenas para o GES. No geral, o aumento de peso é referido como um dos efeitos adversos da medicação imunossupressora <sup>(7, 8)</sup>. No entanto, para estes pacientes este facto é de primordial importância devido aos seus problemas gastrointestinais traduzidos num baixo IMC. Este facto é ainda mais importante para os

grupos de exercício dado que o aumento de peso foi conseguido com aumentos da massa magra e não apenas de massa gorda. Este facto não se observou no grupo de controlo. De facto embora se tenha observado um ligeiríssimo aumento de peso no grupo de controlo ( $0.08 \pm 1.7$  kg), estes indivíduos perderam massa magra total ( $-0.03 \pm 0.6$  kg), comparativamente aos indivíduos do grupo GES ou HB.

Em relação à variável DMO (fémur proximal) quando comparamos indivíduos PAF com indivíduos saudáveis (estudo 2), os indivíduos PAF apresentaram valores significativamente mais baixos nesta variável. No entanto estes valores são superiores aos valores encontrados no único estudo conhecido com pacientes PAF não transplantados e com uma duração média de sintomatologia de  $7.5 \pm 5.6$  anos<sup>(9)</sup>.

Todos os indivíduos PAF avaliados apresentavam alterações da sensibilidade periférica nos membros inferiores o que é normalmente um dos primeiros sintomas referidos por estes pacientes. A diminuição da sensibilidade é normalmente consequência das alterações nos nervos periféricos e associa-se a uma diminuição da DMO e perda de função<sup>(10, 11)</sup>. Os nossos dados estão de acordo com o estudo de Conceição e col.<sup>(9)</sup> que encontrou valores de DMO significativamente baixos embora se referisse a doentes PAF não transplantados. Os factores explicativos considerados para a baixa DMO foram o tempo de duração da doença, o envolvimento autonómico e os distúrbios gastrointestinais com diarreia e má absorção. Nenhum dos indivíduos tomava corticosteroides. A perda de sensibilidade conduz à falta de percepção da dor e equilíbrio bem como déficits motores e complicações microvasculares. Todas estas alterações associadas podem ter como consequência um risco de fractura mais elevado e menor capacidade de produção de força<sup>(10, 11)</sup>.

Vários estudos debruçaram-se sobre a relação entre DMO e a força muscular <sup>(6)</sup>, suportando o conceito de que a massa e resistência ósseas são principalmente determinadas por cargas dinâmicas dos músculos esqueléticos <sup>(13, 14)</sup>. Factores ambientais, bioquímicos ou de estilos de vida <sup>(14)</sup> podem também influenciar a DMO. De facto, a actividade física envolve acções mecânicas geradas pela contracção muscular que podem influenciar o processo de remodelação óssea <sup>(6)</sup>.

Neste grupo de pacientes PAF submetidos a transplante hepático a DMO (fémur proximal) é influenciada positivamente, principalmente pelo IMC ( $r=0,382$ ;  $p=0,007$ ), pela massa magra total ( $r=0,377$ ;  $p=0,008$ ) ou pela massa muscular esquelética total (MMET) ( $r=0,414$ ;  $p=0,003$ ) mas não é influenciada pela massa gorda. Sendo assim, deveria ser implementada uma estratégia de ganho de peso, mas essencialmente através do aumento de massa magra. Daí, a importância de um programa de exercício físico com ênfase no fortalecimento dos músculos dos membros inferiores. A prevenção e tratamento precoce das perdas de massa óssea nos doentes PAF é considerada uma prioridade clínica <sup>(9)</sup>, mas, manter a massa muscular pode ser, segundo alguns autores <sup>(15)</sup> uma estratégia útil para atingir este objectivo. O maior contributo da força muscular ou da massa muscular para a DMO parece ser ainda uma questão de pouco consenso com estudos a dar primazia ao contributo da massa muscular <sup>(16)</sup> enquanto outros associam preferencialmente à força muscular <sup>(17, 18)</sup>. No nosso estudo a associação entre a força muscular e a DMO ( $r=0,492$ ) foi relativamente idêntica à associação entre a massa muscular esquelética e a DMO ( $r=0,486$ ), mostrando que, nesta população, ambos os componentes são importantes na manutenção e/ou menor perda de massa óssea. No entanto, devido à associação moderada observada, eventualmente outros factores deverão estar envolvidos nomeadamente factores nutricionais e de actividade física.

A literatura mais recente refere os efeitos adversos dos esteroides na massa óssea após o transplante <sup>(19-21)</sup>, e predominantemente na massa óssea trabecular <sup>(22)</sup>. Ao longo do estudo e do programa de intervenção, seria esperado que, á semelhança do descrito na literatura e eventualmente em consequência dos imunossupressores, se verificasse uma perda de massa óssea, o que de facto se verificou mas apenas de forma significativa para o grupo GHB. No entanto, esta perda de massa óssea nos indivíduos PAF transplantados, foi menor no grupo que efectuou exercício físico supervisionado comparativamente aos outros dois grupos (*home-based* e controlo) o que por si só já é de extrema importância clínica. O facto de os grupos não serem homogêneos quanto ao tamanho e ao género não permite que estes achados sejam conclusivos. De facto, o grupo de exercícios domiciliários (GHB) era maioritariamente constituído por indivíduos do sexo feminino (73%), que segundo alguns autores (23) apresentam um declínio na massa óssea superior aos indivíduos do sexo masculino. No entanto, com os dados de que dispomos não nos é possível retirar outras conclusões sobre a maior perda de massa óssea verificada nos indivíduos deste grupo.

Numerosos estudos em indivíduos idosos (sem PAF) examinaram a relação entre os níveis de actividade física ou funcionalidade e algumas medidas da composição corporal e/ou força muscular <sup>(24-27)</sup>. Sobretudo, estes estudos encontraram limiares ou valores de corte (*cutpoints* ou *cutoff points*) para a massa muscular e para a força muscular abaixo dos quais o risco de incapacidade física aumentava em homens e mulheres idosas <sup>(24, 26, 28)</sup>.

Estes limiares funcionais podem ser úteis na identificação de indivíduos para programas de intervenção antes de se tornarem clinicamente frágeis ou de risco <sup>(26)</sup>.

Janssen e col. <sup>(24)</sup> observou que valores no índice músculo-esquelético (IME) inferiores a 5.75 kg/m<sup>2</sup> para mulheres e 8.50 kg/m<sup>2</sup> para homens estão associados a risco elevado de incapacidade enquanto scores de 5.76-6.75 e 8.51-10.75 kg/m<sup>2</sup> se associam a risco moderado para mulheres e homens respectivamente.

Quando se comparou indivíduos PAF transplantados com indivíduos saudáveis verificando o IME, observou-se que estes valores (scores) traduziam o facto de que todos os indivíduos do sexo masculino apresentavam valores consistentes com risco moderado (36%) a elevado (64%) para incapacidade física, enquanto 45% das mulheres exibiam um risco moderado e cerca de 15% elevado para incapacidade física futura. Nenhum indivíduo do grupo de controlo apresentou um IME compatível com risco elevado de incapacidade física futura, embora 78,6% dos homens e 30% das mulheres saudáveis apresentassem um risco moderado para incapacidade física futura.

O risco de desenvolver incapacidade física futura é, portanto, muito mais elevado em indivíduos PAF transplantados e isto parece ocorrer numa idade muito mais precoce do que o seria esperado observar em indivíduos sem PAF.

Rantanen e col num estudo longitudinal <sup>(28, 29)</sup> encontraram valores de corte para a força de preensão associados a limitações funcionais e incapacidade futuras em indivíduos com idades superiores a 45 anos. Observou também que valores de força de preensão inferiores a 42kg se associavam a um risco moderado de limitações funcionais e incapacidade futura, com valores do tercil mais baixo (menos de 37kg) associados a risco mais elevado de limitações funcionais e incapacidade sendo o valor de 21 kg (percentil 10) considerado o valor de referência para a incapacidade. Observou ainda que os valores mais baixos observados (33,3±0,24 Kg) correspondiam à faixa etária dos 65-68 anos.

No estudo 1, de 85 indivíduos PAF transplantados avaliados, 20% apresentou valores dentro dos níveis de incapacidade, 50% dentro dos valores de risco elevado para incapacidade e 8% com risco moderado de incapacidade futura (apenas 22% apresentou valores superiores aos dos valores do tercil de risco moderado para incapacidade futura).

No grupo de indivíduos saudáveis (n=62), 44% dos indivíduos apresentaram valores de força de preensão superiores aos valores considerados de risco moderado (1% dentro dos níveis de incapacidade, 44% com risco elevado e 11% com risco moderado).

No estudo 2, de entre os 48 indivíduos PAF avaliados, 17% mostrou valores compatíveis com incapacidade, enquanto 52% mostrou valores compatíveis com risco elevado (42%) ou moderado (10%) de incapacidade futura.

Do total de indivíduos saudáveis avaliados neste estudo (n=24) apenas 42% demonstrou risco elevado (29%) ou moderado (13%) de incapacidade futura. Portanto 58% apresentou valores superiores aos valores considerados de risco para incapacidade futura. Nenhum indivíduo do sexo masculino no grupo saudável apresentou valores para a força de preensão direita inferiores a 42kg, no entanto todos os indivíduos do sexo feminino apresentaram risco elevado (n=9) ou moderado (n=1) para incapacidade futura. Estes valores de força de preensão encontrados para esta amostra da população saudável parecem-nos, apesar de tudo demasiado baixos pelo que um estudo de características idênticas ao estudo de Rantanen e col <sup>(28, 29)</sup> seria absolutamente desejável para aferir na população portuguesa estes scores de incapacidade associados à força de preensão.

Os valores encontrados para a força de preensão no grupo de indivíduos saudáveis são idênticos aos encontrados por outros autores <sup>(30-32)</sup> para uma faixa etária idêntica à do nosso estudo. No entanto, os valores encontrados para os pacientes PAF são inferiores a estes. O grupo de indivíduos PAF avaliados no estudo 1 encontrava-se na faixa etária média dos 34



anos (21-60 anos) para valores médios de força de preensão de  $30,7 \pm 11,3$  kg. (6,4-55,2 kg). Estes valores são também semelhantes aos valores encontrados noutros estudos <sup>(30, 33-35)</sup> mas para uma faixa etária acima dos 70 anos. Estes dados parecem potenciar a justificação da maior susceptibilidade destes doentes aos efeitos da idade, mas eventualmente poderão também ser, adicionalmente, consequência do maior sedentarismo destes pacientes. Torna-se assim necessário em futuras investigações estudar a relação entre os níveis de força, os hábitos de actividade física passada e actual destes doentes e a actividade profissional passada e/ou actual destes doentes. Os níveis de exercício físico praticados pelos indivíduos PAF não foram comparados com o grupo de controlo, mas este seria um factor extremamente importante a ter em conta uma vez que parece ser um factor que se encontra positivamente associado à força muscular <sup>(36)</sup>, assim como o baixo peso corporal e a presença de doenças crónicas se encontra também associado à menor força muscular.

A existência de uma associação negativa entre a idade e a força de preensão para ambas as mãos, apenas nos indivíduos PAF, comparativamente com indivíduos saudáveis, numa faixa etária onde não é suposto ainda existirem significativas alterações da força, parece mostrar-nos que os indivíduos portadores de PAF poderão estar muito mais precocemente susceptíveis aos efeitos da idade na força de preensão do que os indivíduos do grupo controlo. No entanto esta associação necessitaria de ser confirmada numa amostra populacional maior. As associações entre a força de preensão e a capacidade para a marcha mostraram claramente a importância da força de preensão para a capacidade funcional ( $r=0.626$  e  $r=0.811$  para indivíduos PAF e controlo respectivamente). Estes dados são particularmente importantes quando se considera as diferenças de idades entre os indivíduos do nosso estudo (~35 anos) e os indivíduos do estudo de Janssen e col. (~70 anos) <sup>(24)</sup> ou Rantanen e col. (homens 45-68 anos) <sup>(29)</sup>.

Os resultados encontrados, mostram sem margem para dúvida que estes doentes PAF apresentam já diminuição significativa dos níveis de força de preensão em ambas as mãos. A perda de força situa-se, na população PAF do nosso estudo, para a mão direita em 24,6% e para a mão esquerda em 27,7%. Esta diminuição que é significativa quando comparado com indivíduos saudáveis, poderá ser levada em consideração quando na altura do diagnóstico de PAF e/ou na altura da avaliação para entrada em lista activa uma vez que reflecte não só o estado de desnutrição <sup>(36)</sup> como essencialmente deverá ser um indicador a considerar para a prescrição de exercício físico que deverá contemplar também exercícios de fortalecimento para as mãos.

O programa de exercícios efectuado pelos indivíduos que participaram neste estudo traduziu-se efectivamente num aumento significativo de força de 21,4% para o GES e de 6,3% para o GHB enquanto o GC apenas aumentou em cerca de 4% a sua força de preensão.

Pacientes do grupo PAF mostraram valores de força de preensão mais baixos quando comparados com indivíduos saudáveis. Isto não se verificou para a massa magra do antebraço o que parece mostrar que uma perda de força ocorre antes da perda de massa magra aparentemente como consequência de desinervação periférica ou das alterações sensoriais características desta população.

O aumento da massa magra (total e regional) e da MMET traduz-se também em óbvias vantagens na realização de actividades da vida diária e nas actividades de resistência. O aumento da massa magra e da MMET traduziu-se também em resultados positivos para a força de preensão embora ainda não de forma significativa na força do quadríceps.

Os aumentos na força do quadríceps embora ainda não sejam significativos, são prometedores, até porque o seu incremento foi mais elevado nos grupos que

efectuaram exercício (32,8% no GHS e 31,7% no GHB) do que no grupo de controlo (12,3%).

O aumento significativo da massa muscular antes do aumento significativo da força poderá estar relacionado apenas com a lesão dos nervos periféricos característico da PAF e com uma evolução mais lenta e de menor amplitude na componente neurológica.

No nosso estudo tivemos especial atenção também ao treino sensoriomotor que interfere principalmente nos input's aferentes do motoneurónio <sup>(37)</sup>. Talvez uma duração mais prolongada do programa de exercício tivesse um impacto diferente na relação força e massa muscular. Isto poderia também ser analisado com estudos electromiográficos.

O valor observada para a força muscular do quadríceps era inferior em cerca de 44% nos indivíduos PAF comparativamente ao grupo de indivíduos saudáveis enquanto a qualidade muscular (QM) era cerca de 33% mais baixa do que a do grupo de indivíduos saudáveis. No entanto, com estes dados não podemos afirmar se a QM mais baixa se deve a contractibilidade alterada ou condução nervosa alterada dado que estes doentes têm polineuropatia. Podemos apenas afirmar que a quantidade de massa muscular é mais baixa e que a força muscular é inferior, apresentando valores de QM mais baixos.

A diminuição da massa muscular, força muscular e qualidade muscular, associado com a diminuição da DMO do fémur proximal, colo do fémur e triângulo de Ward, reforça a constatação de que o paciente com PAF apresenta uma constelação de perdas consistente com um risco aumentado de quedas, fracturas e incapacidade.

Urge encontrar e implementar estratégias de intervenção para inverter esta progressão.

## 2. Capacidade Funcional

Dado que a maior parte das actividades da vida diária é efectuada a níveis de esforço submáximos, o teste de 6 minutos de marcha (6MWT) utilizado no nosso estudo pode reflectir melhor a capacidade funcional para as actividades da vida diária do que o teste de resposta cardiopulmonar ao exercício, efectuado em contexto laboratorial mais dispendioso e mais demorado. No global os valores do teste 6MWT apresentados pelos indivíduos PAF, são inferiores aos apresentados noutros estudos com doentes transplantados <sup>(38-40)</sup> (coração, pulmão, rim, pâncreas, fígado e medula) ou mesmo do que outros estudos com indivíduos idosos mas saudáveis <sup>(41)</sup>. São no entanto, mais elevados do que os valores apresentados noutros estudos com doentes portadores de doença hepática crónica <sup>(42)</sup> ou algumas doenças neuromusculares <sup>(43)</sup> como a atrofia espinhal ou doença do primeiro neurónio. Os valores para a distância percorrida no 6MWT mostraram que 5 pacientes (10.4%) apresentaram valores inferiores a 300m o que de acordo com alguns autores <sup>(44, 45)</sup> é um valor considerado como preditor de aumento de risco de mortalidade para pacientes com insuficiência cardíaca leve a moderada, ou doença respiratória crónica. Estes valores mostraram que os pacientes PAF transplantados têm limitações funcionais. No entanto, após participarem no programa de exercício, os valores para o 6MWT tornaram-se idênticos aos valores apresentados noutros estudos com indivíduos transplantados há mais de 12 meses <sup>(46, 47)</sup>. Outro aspecto importante no 6MWT é de que melhorias acima dos 70 metros mostraram ser clinicamente importantes independentemente da sua significância estatística <sup>(48)</sup>. Em

indivíduos com doença pulmonar crónica obstrutiva (DPCO) a mínima diferença clinicamente importante no 6MWT é de 54 metros<sup>(49, 50)</sup>. Neste estudo apenas o grupo de pacientes que efectuou exercício supervisionado mostrou aumentos médios superiores a 70 metros e nem o grupo de exercício *home-based* (+48,7 metros) nem o grupo de controlo (+51,6 metros) atingiram sequer o valor para a mínima diferença clinicamente importante de 54 metros. Apesar da análise estatística não ter mostrado diferenças estatisticamente significativas em resultado do exercício, esta diferença clínica pode ser efectivamente uma das consequências positivas do programa de exercício.

Antes da participação no programa de exercício, a capacidade para a marcha (ou a capacidade de desenvolver trabalho durante a marcha) era claramente inferior aos valores apresentados pelo grupo de indivíduos saudáveis mas também inferior aos valores apresentados noutros estudos que avaliaram esta variável<sup>(40, 51-53)</sup> e superior apenas aos valores do único estudo com pacientes com doença pulmonar obstrutiva crónica que analisou esta variável<sup>(54)</sup>. No segundo momento de avaliação esta variável aumentou em todos os grupos. Este aumento foi significativamente associado ao programa de exercício. No entanto, o grupo GES foi o que apresentou maiores incrementos (26,7%) quando comparado com o GHB (12,2%) ou com o GC (10,4%), traduzindo-se numa melhor capacidade de produção de energia e trabalho e portanto uma melhor capacidade para o exercício, o que é importante para as actividades da vida diária.

### 3. A Percepção de Qualidade de Vida

Do nosso conhecimento apenas 3 estudos analisaram a qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS) em indivíduos PAF transplantados comparando valores antes e após o transplante e anualmente até 4 anos pós-transplante <sup>(55-57)</sup>. Dois dos estudos utilizaram o questionário SF-36® <sup>(56, 57)</sup>. Os resultados apresentados pelo nosso grupo de pacientes são mais elevados do que os valores apresentados por outros grupos de pacientes submetidos a transplante hepático (não PAF) <sup>(58)</sup> que utilizaram o questionário SF-36 para avaliar a QVRS mas não comparáveis com os estudos que utilizaram o SF-36 em doentes PAF dado que o estudo de Drent e col <sup>(57)</sup> analisa valores apenas a partir de 1 ano pós-transplante e o estudo de Telles-Correia e col <sup>(56)</sup> apenas analisa a diferença pré e pós transplante sem referir os respectivos valores. No geral, os resultados observados noutros estudos que avaliaram a QVRS em transplantados de fígado não são absolutamente idênticos, embora no geral se verifique uma melhoria pós transplante <sup>(59)</sup>. Alguns estudos referem que as melhorias na percepção da QVRS ocorrem com a estabilização clínica e pós-cirúrgica cerca de 1 ano pós transplante <sup>(60-62)</sup> com declínio a partir dos dois anos pós transplante <sup>(63)</sup>, enquanto outros estudos observaram melhorias na QVRS mesmo antes de perfazer um ano pós transplante <sup>(62)</sup>. Em estudos com pacientes PAF não se verificou alterações significativas na QVRS entre 1 e 4 anos pós transplante <sup>(57)</sup> após o que tendia a degradar-se, provavelmente em consequência da evolução da doença. Quando se comparou os doentes PAF com outros doentes submetidos a transplante de fígado por outras causas que não PAF e numa comparação pré e pós transplante, verificou-se que para estes doentes PAF o transplante hepático não se traduziu em melhorias significativas na qualidade de vida percebida <sup>(56)</sup>. Em outros estudos a actividade física mostrou estar positivamente associada a percepção de melhorias na QVRS <sup>(64, 65)</sup>. No nosso estudo não foi possível observar

melhorias significativas associadas ao programa de exercício. O nosso estudo avaliou a percepção de QVRS em dois momentos distintos com cerca de 6 meses de intervalo e antes de perfazer, na maioria dos pacientes, um ano de pós transplante. A não verificação de melhorias na QVRS associadas ao programa de exercício poderá apenas estar associado a este espaço de tempo de ajustamento à própria evolução da doença, eventualmente muito curto para a percepção dos efeitos do programa de exercício. O perfil psicológico destes doentes associado a elevadas expectativas com o transplante <sup>(56)</sup> poderá contribuir para esta menor alteração da percepção de QVRS. Por outro lado, quando comparados com outros doentes transplantados sem ser por PAF também se observa que são doentes que no momento do transplante apresentam menores incapacidades que outros doentes não PAF. De facto o transplante hepático nos doentes PAF tem por objectivo impedir a progressão da doença enquanto noutras patologias tem objectivos e resultados bastante mais curativos traduzidos por isso mesmo em melhores resultados na percepção de QVRS pós-transplante <sup>(56, 57)</sup>.

Seria recomendável avaliar estes resultados nestes pacientes mais de um ano pós transplante ou alternativamente, também com resultados pré transplante.

#### **4. Níveis Reportados de Actividade Física**

As actuais recomendações para os níveis mínimos de actividade física necessários para promover e manter a saúde em adultos saudáveis entre os 18 e os 65 anos são bem claras <sup>(66)</sup>. Deverá ser efectuado um mínimo de 30 minutos diários de actividade aeróbia de intensidade moderada pelo menos 5 dias por semana ou um mínimo de 20 minutos de actividade física de intensidade elevada 3 dias por semana (ou combinações de

ambas) associado a treino de força e resistência muscular pelo menos 2 vezes por semana <sup>(66)</sup>. Nenhum paciente do nosso estudo correspondia com estes mínimos de actividade física para a saúde, apesar de no segundo momento de avaliação (pós intervenção) quase todos os pacientes terem elevado os seus níveis de actividade física de intensidade moderada para atingir estes objectivos. O programa de exercício de facto, alterou os valores previamente observados para a actividade física moderada. Os grupos também alteraram o tempo durante o qual efectuavam exercícios de força e flexibilidade devido ao programa de intervenção mas de facto o grupo de exercício físico supervisionado foi o que mostrou maiores incrementos e apenas os grupos de exercício (supervisionado ou home-based) cumprem as recomendações de pelo menos 2 dias por semana efectuarem exercícios de força e flexibilidade <sup>(66)</sup>. O grupo de controlo diminuiu o tempo dispendido neste tipo de actividades. Uma das razões para a existência no nosso estudo de valores médios de actividade física com elevados desvios padrão é não só, a heterogeneidade dos pacientes mas também o facto de estes dados serem referidos pelos pacientes o que poderá trazer alguma subjectividade.



## Referencias

1. de Carvalho M, Conceicao I, Bentes C, Luis ML. Long-term quantitative evaluation of liver transplantation in familial amyloid polyneuropathy (Portuguese V30M). *Amyloid*. 2002 Jun;9(2):126-33.
2. Monteiro E, Freire A, Barroso E. Familial amyloid polyneuropathy and liver transplantation. *J Hepatology*. 2004;41:188-94.
3. Saraiva MM. Alterações digestivas na polineuropatia amiloidotica familiar. *Sinapse*. 2006;6(1. Maio. Suplemento 1):110-9.
4. Fonseca I. Emagrecimento e Desnutrição na Polineuropatia Amiloidótica Familiar de Tipo Português. *Sinapse*. 2006;6(1. Suppl 1):121-4.
5. Szulc P, Beck TW, Marchand F, Delmas PD. Low skeletal muscle mass is associated with poor structural parameters of bone and impaired balance in elderly men - The MINOS study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2005;20(5):721-9.
6. Hughes V, Frontera W, Dallal G, Lutz K, Fisher E, Evans W. Muscle strength and body composition: associations with bone density in older subjects. *Med Sci Sports Exerc*. 1995;27(7):967-74.
7. Muir AJ. Immunosuppressive Medications. In: Killenberg PG, Clavien P-A, editors. *Medical care of the Liver Transplant Patient*. Massachusetts: Blackwell Publishing Ltd; 2006. p. 505-21.
8. López MM, Valenzuela JE, Álvarez FC, López-Álvarez MR, Cecilia GS, Paricio PP. Long-term problems related to immunosuppression. *Transpl Immunol*. 2006;17:31-5.
9. Conceição IM, Miranda LC, Simões E, Gouveia RG, Evangelista TD, de Carvalho M. Bone mineral density in familial amyloid polyneuropathy and in other neuromuscular disorders. *European Journal of Neurology*. 2005;12:480-2.
10. Strotmeyer E, Cauley JA, Schwartz AV, Rekeneire N, Resnick HE, Zmuda JM, et al. Reduced peripheral nerve function is related to lower hip BMD and calcaneal QUS in older white and black adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *J Bone Miner Res*. 2006;21(11):1803-10.
11. Barbosa AR. Reabilitação na Polineuropatia Amiloidótica Familiar. *Sinapse*. 2006;6(1. Suppl 1):163-7.
12. Elkin S, Williams L, Moore M, Hodson ME, Rutherford OM. Relationship of skeletal muscle mass, muscle strength and bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Clin Sci*. 2000;99:309-14.

13. Klefter O, Feldt-Rasmussen U. Is increase in bone mineral content caused by increase in skeletal muscle mass/strength in adult patients with GH-treated GH deficiency? A systematic literature analysis. *Eur J Endocrinol*. 2009 Aug;161(2):213-21.
14. Pang MY, Mak MK. Muscle strength is significantly associated with hip bone mineral density in women with Parkinson's disease: a cross-sectional study. *J Rehabil Med*. 2009 Mar;41(4):223-30.
15. Khan KM, Mulia S, Kaul R, Raatz S. Effect of nutrition and body composition on bone density after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2007 Dec;39(10):3292-4.
16. Segal NA, Torner JC, Yang M, Curtis JR, Felson DT, Nevitt MC. Muscle mass is more strongly related to hip bone mineral density than is quadriceps strength or lower activity level in adults over age 50 year. *J Clin Densitom*. 2008 Oct-Dec;11(4):503-10.
17. Liang MT, Bassin S, Dutto D, Braun W, Wong N, Pontello AM, et al. Bone mineral density and leg muscle strength in young Caucasian, Hispanic, and Asian women. *J Clin Densitom*. 2007 Apr-Jun;10(2):157-64.
18. Crepaldi G, Romanato G, Tonin P, Maggi S. Osteoporosis and body composition. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(6 Suppl):42-7.
19. Forman LM. Long-Term Metabolic Complications Posttransplantation. Controversies in Management. In: Everson GT, Trotter JF, editors. *Clinical Gastroenterology: Liver Transplantation: Challenging Controversies and Topics*. Totowa: Humana press; 2009. p. 135-44.
20. Levy GA. Long term immunosuppression and drug interactions. *Liver Transpl*. 2001 November;7(11, Suppl 1):S53-S9.
21. Compston JE. Osteoporosis after liver transplantation. *Liver transpl*. 2003 April;9(4):321-30.
22. Ebeling PR. Approach to the patient with transplantation-related bone loss. *Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(5):1483-90.
23. Malina RM. Variation in Body Composition Associated With Sex and Ethnicity. In: Heymsfield SB, Lohman TG, Wang Z, Going SB, editors. *Human Body Composition*. Second Edition ed. Champaign: Human Kinetics; 2005.
24. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol*. 2004 Feb 15;159(4):413-21.
25. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc*. 2002 May;50(5):889-96.
26. Ploutz-Snyder L, Manini T, Ploutz-Snyder R, Wolf D. Functionally relevant thresholds of quadriceps femoris strength. *J Gerontol Biol Sci*. 2002;57A(4):B144-B52.

27. Avlund K, Schroll M, Davidsen M, Lovborg B, Rantanen T. Maximal isometric muscle strength and functional ability in daily activities among 75-year-old men and women. *Scan J Med Sci Sports*. 1994;4:32-40.
28. Rantanen T, Masaki K, Foley D, Izmirlian G, White L, Guralnik JM. Grip strength changes over 27 yr in Japanese-American men. *J Appl Physiol*. 1998 Dec;85(6):2047-53.
29. Rantanen T, Guralnik JM, Foley D, Masaki K, Leveille S, Curb JD, et al. Midlife hand grip strength as a predictor of old age disability. *Jama*. 1999 Feb 10;281(6):558-60.
30. Mathiowetz V, Kashman N, Volland G, Weber K, Dowe M, Rogers S. Grip and pinch strength: normative data for adults. *Arch Phys Med Rehabil*. 1985 Feb;66(2):69-74.
31. Peolsson A, Hedlund R, Oberg B. Intra- and inter-tester reliability and reference values for hand strength. *J Rehabil Med*. 2001 Jan;33(1):36-41.
32. Granjo MI, Mendes MJ, Ferreira A, Matos J, Tomás M, Coutinho I, et al. Avaliação da força de preensão em indivíduos expostos e não expostos a actividade manual específica (repetitividade e exposição ao frio): estudo comparativo. *Segurança*. 2007 Julho/Agosto;Ano XLII(179):27-31.
33. Jansen CW, Niebuhr BR, Coussirat DJ, Hawthorne D, Moreno L, Phillip M. Hand force of men and women over 65 years of age as measured by maximum pinch and grip force. *J Aging Phys Act*. 2008 Jan;16(1):24-41.
34. Pires A, Castro A, Seixas C, Tomás M, Coutinho I, Carolino E. Avaliação da força de preensão da mão, força dos membros inferiores e capacidade funcional em idosos activos e sedentários. *Saúde e Tecnologia*. 2008;1(1):36-41.
35. Cournil A, Jeune B, Skytthe A, Gampe J, Passarino G, Robine J-M. Handgrip Strength: Indications of Paternal Inheritance in Three European Regions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65A(10):1101-6.
36. Al Snih S, Markides KS, Ray L, Ostir GV, Goodwin JS. Handgrip strength and mortality in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Jul;50(7):1250-6.
37. Bruhn S, Kullmann N, Gollhofer A. Combinatory Effects of High-Strength Training and Sensorimotor Training on Muscle Strength. *Int J Sports Med*. 2006;27:401-6.
38. Tomczak CR, Warburton DE, Riess KJ, Jendzjowsky NG, Esch BT, Liang Y, et al. Pulmonary oxygen uptake and heart rate kinetics during the six-minute walk test in transplant recipients. *Transplantation*. 2008 Jan 15;85(1):29-35.
39. Tomczak CR, Warburton DE, Riess KJ, Jendzjowsky NG, Liang Y, Bhambhani Y, et al. A prediction model for estimating pulmonary oxygen uptake during the 6-minute walk test in organ transplant recipients. *Transplant Proc*. 2007 Dec;39(10):3313-6.
40. Doutreleau S, Di Marco P, Talha S, Charloux A, Piquard F, Geny B. Can the six-minute walk test predict peak oxygen uptake in men with heart transplant? *Arch Phys Med Rehabil*. 2009 Jan;90(1):51-7.

41. Camarri B, Eastwood PR, Cecins NM, Thompson PJ, Jenkins S. Six minute walk distance in healthy subjects aged 55-75 years. *Respiratory Medicine*. 2006;100:658-65.
42. Alameri H, Sanai F, Dukhayil M, Azzam N, Al-Swat K, Hersi A, et al. Six Minute Walk Test to assess functional capacity in chronic liver disease patients. *World J Gastroenterol*. 2007 August 7;13(29):3996-4001.
43. Takeuchi Y, Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Kawashima M, Atsuta N, et al. Walking capacity evaluated by the 6-minute walk test in spinal and bulbar muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 2008 Aug;38(2):964-71.
44. Arslan S, Erol MK, Gundogdu F, Sevimli S, Aksakal E, Senocak H, et al. Prognostic value of 6-minute walk test in stable outpatients with heart failure. *Tex Heart Inst J*. 2007;34(2):166-9.
45. Chetta A, Pisi G, Aiello M, Tzani P, Olivieri D. The Walking Capacity Assessment in the Respiratory Patient. *Respiration*. 2009;77:361-7.
46. Beyer N, Aadahl M, Strange B, Kirkegaard P, Hansen BA, Mohr T, et al. Improved physical performance after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg*. 1999 Jul;5(4):301-9.
47. Barcelos S, Dias AS, Forgiarini Jr LA, Monteiro MB. [Liver transplantation: effects in pulmonary capacity, functional condition and quality of life]. *Arq Gastroenterol*. 2008 Jul-Sep;45(3):186-91.
48. Enright PL. The Six-Minute Walk Test. *Respiratory Care*. 2003;48(8):783-5.
49. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A Qualitative Systematic Overview of the Measurement Properties of Functional Tests Used in the Cardiorespiratory Domain. *Chest*. 2001;119(1):256-70.
50. Finch E, Brooks D, Stratford PW, Mayo NE. Physical Rehabilitation Outcome Measures. A Guide to Enhanced Clinical Decision Making. Second Edition ed. Association CP, editor. Toronto: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
51. Chetta A, Zanini A, Pisi G, Aiello M, Tzani P, Neri M, et al. Reference values for the 6-min walk test in healthy subjects 20-50 years old. *Respiratory Medicine*. 2006;100:1573-8.
52. Carter R, Holiday DB, Nwasuruba C, Stocks J, Grothues C, Tiep B. 6-Minute Walk Work for Assessment of Functional Capacity in Patients With COPD. *Chest*. 2003;123:1408-15.
53. Iwama AM, Andrade GN, Shima P, Tanni SE, Godoy I, Dourado VZ. The six-minute walk test and body weight-walk distance product in healthy Brazilian subjects. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2009;42:1080-5.
54. Cavalheri V, Hernandez NA, Camillo CA, Probst VS, Ramos D, Pitta F. Estimation of Maximal Work Rate Based on the 6-Minute Walk Test and Fat-Free Mass in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91:1626-8.

55. Jonsén E, Suhr O, Tashima K, Athlin E. Early liver transplantation is essential for familial amyloidotic polyneuropathy patient's quality of life. *Amyloid*. 2001;8:52-7.
56. Telles-Correia D, Cortez-Pinto H, Barbora A, Mega I, Monteiro E. Quality of life following liver transplantation: a comparative study between Familial Amyloid Neuropathy and liver disease patients. *BMC Gastroenterology*. 2009;9(54).
57. Drent G, Graveland CW, Hazenberg BPC, Haagsma EB. Quality of life in patients with familial amyloidotic polyneuropathy long-term after liver transplantation. *Amyloid*. 2009;16(3):133-41.
58. Krasnoff JB, Vintro AQ, Ascher NL, Bass NM, Paul SM, Dodd MJ, et al. A randomized trial of exercise and dietary counseling after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2006 Aug;6(8):1896-905.
59. Burra P, De Bona M, Germani G, Canova D, Masier A, Tomat S, et al. The Concept of Quality of Life in Organ Transplantation. *Transpl Proc*. 2007;39:2285-7.
60. Tome S, Wells J, Said A, Lucey M. Quality of life after liver transplantation. A systematic review. *J Hepatology*. 2008;48:567-77.
61. Pontillo K. Productivity and Social rehabilitation of the Transplant Recipient. In: Killenberg PG, Clavien P-A, editors. *Medical Care of the Liver Transplant Patient*. 3rd Edition ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2006. p. 489-502.
62. Bownik H, Saab S. Health-Related Quality of Life After Liver Transplantation for Adult Recipients. *Liver Transpl*. 2009;15:S42-S9.
63. Sainz-Barriga M, Baccarani U, Scudeller L, Risaliti A, Toniutto PL, Costa MG, et al. Quality-of-Life Assessment Before and After Transplantation. *Transpl Proc*. 2005;37:2601-4.
64. Cowling T, Jennings LW, Goldstein RM, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Klintmalm GB, et al. Liver Transplantation and Health-Related Quality of Life: Scoring Differences Between Men and Women. *Liver Transpl*. 2004;10(1):88-96.
65. Painter P, Krasnoff J, Paul SM, Ascher NL. Physical activity and health-related quality of life in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2001 Mar;7(3):213-9.
66. Haskell WL, Lee I-M, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health. Updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007;116:000-.

## CAPÍTULO V

## **CONCLUSÕES GERAIS**



## CONCLUSÕES GERAIS

### **1. Sobre as diferenças entre indivíduos PAF transplantados e indivíduos aparentemente saudáveis.**

Os indivíduos portadores de PAF submetidos a transplante hepático há menos de 1 ano:

- Apresentaram valores para a força de preensão cerca de 26% a 28% inferiores aos valores apresentados por uma população aparentemente saudável. Alguns dos valores apresentados foram inclusivamente inferiores aos níveis descritos na literatura como estando correlacionados com incapacidade (21 kg). Cerca de 16,7% dos indivíduos avaliados apresentou valores para a força de preensão da mão direita inferiores a 21kg. Este facto verifica-se também em cerca de 14,6% dos indivíduos para a mão esquerda.
- Apresentaram significativa diminuição da força do quadricipete (perda de força equivalente a 44,3%).
- Apresentaram perdas de densidade mineral óssea (DMO) ao nível do fémur proximal na ordem dos 11,8%.
- Apresentaram valores inferiores em cerca de 18,3% ao nível da massa gorda absoluta.
- A massa muscular esquelética total (MMET) era inferior em cerca de 14,5% à MMET de indivíduos sem PAF e não transplantados.
- Apresentaram menor distância percorrida no teste 6 minutos de marcha (menos 25,2%) e menor capacidade para a marcha (menos 35%).

As alterações referidas conduzem a menor capacidade funcional, menor qualidade muscular e a um mais elevado risco de incapacidade futura nestes indivíduos



## 2. Sobre o impacto de um programa de exercício físico em indivíduos portadores de Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) submetidos a transplante hepático.

Um programa de exercícios combinado, regular e de intensidade moderada apresentou efectivamente benefícios na composição corporal, força muscular e capacidade para o exercício em indivíduos portadores de Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) submetidos a transplante hepático há menos de 12 meses. Comparativamente aos indivíduos PAF transplantados que não participaram neste programa de exercício:

- Aumentaram o peso (10,2% para grupo exercício supervisionado (GES) e 2,4% para o grupo *home-based* (GHB)). Significância estatística apenas para o grupo GES.
- Aumentaram o IMC (10,2% para GES e 2,3% para GHB). Significância estatística apenas para o grupo GES
- Aumentaram significativamente a massa magra total (8,3% para GES e 4,2% para GHB)
- Aumentaram significativamente a massa muscular esquelética total (MMET) (12,7% para GES e 3,5% para GHB).
- Aumentaram o seu índice musculoesquelético (IME) (12,8% para GES e 3,8% para GHB) que se traduzirá num risco mais baixo de incapacidade futura
- Aumentaram significativamente a massa magra do membro inferior dominante (14,9% para GES e 4,3% para GHB).
- Aumentaram significativamente a massa magra do membro superior direito (15% para GES e 5,1% para GHB).
- O grupo de exercício supervisionado foi o que menos massa óssea perdeu (menos 0,2% na DMO fémur proximal), embora sem significância estatística.
- Aumentaram significativamente a força de preensão da mão direita (25,9% para o SEG e 7,0% para GHB).

- Aumentaram significativamente a capacidade para a marcha (26,7% para GES e 12,7% para GHB).
- Embora o programa de exercício (supervisionado ou domiciliário) não tenha demonstrado efeitos significativos na distancia percorrida no teste 6 minutos de marcha (6MWT), todos os grupos (GES, GHB e GC) aumentaram o número de metros percorridos. Apenas para o grupo GES esta distancia teve significado clínico (mais 73,4 metros).
- Aumentaram significativamente o volume (minutos por dia e dias por semana) de exercícios de força e flexibilidade efectuados.
- Este programa de exercício não se traduziu em qualquer melhoria significativa na qualidade de vida percebida destes indivíduos.

Quando se compara os resultados obtidos entre um programa de exercício supervisionado e um programa de exercício de características domiciliárias (*home-based*), os resultados obtidos de maior magnitude são observados nos indivíduos que participaram no programa de exercício supervisionado.

Se não for possível frequentar um programa de exercício supervisionado, então deve ser estimulada a execução de um programa de características domiciliárias dado que os resultados obtidos neste programa são positivos quando comparados com indivíduos que não efectuaram exercício formal. Estes resultados positivos obtidos representam efectivamente e de forma significativa, melhorias na sua aptidão física e na sua capacidade funcional, com diminuição do risco de incapacidade futura.

As recomendações clínicas sobre a participação em programas de exercício físico deveriam fazer parte da intervenção global e dos cuidados de rotina com esta população específica

(doentes transplantados) e concretamente para os portadores de PAF submetidos a transplante hepático. Estas recomendações são extensíveis aos indivíduos portadores de PAF não transplantados no sentido de melhorar a capacidade funcional e reduzir o risco de incapacidade.

## CAPÍTULO VI

### **LIMITAÇÕES e REFLEXÕES**



Do nosso conhecimento este estudo foi o primeiro a apresentar dados quantitativos relativos a vários parâmetros da condição física em indivíduos portadores de Polineuropatia Amiloidótica familiar (PAF) submetidos a transplante hepático há menos de um ano. Foi também o primeiro estudo que apresentou os resultados de um programa de exercício tanto supervisionado como de características domiciliárias no qual participaram pacientes PAF transplantados há menos de um ano.

Dado que não temos valores de pré-transplante das variáveis analisadas, torna-se difícil certificar qual a influência que o transplante e a medicação associada têm especificamente nas variáveis em estudo.

É provável que a capacidade aeróbia e os níveis de actividade física passada ou presente influenciem significativamente os nossos resultados, mas não temos análise dos níveis de actividade física passada ou mesmo pré-transplante. Seria necessária mais investigação futura sobre os níveis de actividade física que estes pacientes no geral têm ou tiveram, tanto no período pré transplante como no período pós-transplante e aqui especificamente de forma longitudinal (a longo prazo). O conhecimento sobre os efeitos da actividade física na transplantação e respectiva recuperação é absolutamente fundamental nesta população.

Um dado não controlado foi o tempo de espera até ao transplante que poderia ter também implicações negativas na massa óssea e muscular, dado a PAF ser uma doença degenerativa.

Após os primeiros sintomas, a doença progride sem paragens e mais tempo em lista activa poderá ter um efeito negativo na função muscular, massa magra e massa

óssea. Embora Monteiro e col.<sup>(1)</sup> tenham defendido que os pacientes PAF deveriam ser precocemente transplantados, sempre que possível, no decorrer do primeiro ano de sintomatologia, as relações entre o tempo de sintomatologia e/ou tempo em lista activa com as variáveis funcionais (força, capacidade funcional) e composição corporal (massa magra, massa gorda e massa óssea), para a PAF, não foram previamente estudadas.

Isto sugere mais uma vez, a importância de um estudo longitudinal, que inclua avaliação dos parâmetros de aptidão física no pré-transplante.

Deveriam ser investigadas estratégias para aumento da DMO, massa muscular, força muscular e qualidade muscular com contributo para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes PAF tanto antes como após o transplante.

Estas estratégias poderão ser nutricionais, farmacológicas, baseadas no exercício físico ou qualquer combinação destas. A actividade física e a força muscular mostraram ser preditores independentes e significativos da DMO <sup>(2-4)</sup> e o treino de resistência parece ter grande importância nestes pacientes com baixa força muscular e baixa DMO.

Será necessário um estudo longitudinal para determinar de que modo um programa de exercício, ou a prática regular de um estilo de vida activo, influencia os parâmetros de aptidão física nestes doentes (e nos transplantados em geral), a longo prazo. Por outro lado um estudo longitudinal de maior duração (com mais de 6 meses de intervenção) iria permitir averiguar o tempo ideal para obter os melhores resultados na aptidão física. Este estudo teve uma intervenção de seis meses com bastantes resultados positivos mas não podemos afirmar onde ou quando se situaria o limiar fisiológico de evolução da aptidão física nestes doentes.

Do ponto de vista clínico, prevenir a perda de massa óssea nesta população (e nos transplantados em geral) é de extrema importância, e as estratégias de prevenção/tratamento que atinjam estes objectivos trarão também benefícios adicionais para a saúde. Não temos conhecimento de estudos sobre a incidência de fracturas nos doentes transplantados, em Portugal, pelo que seria importante conhecer estes dados. Assim, consideramos que um estudo que incidisse especificamente no estudo da massa óssea nestes doentes no pré-transplante e no pós-transplante em ambos os sexos seria extremamente pertinente.

Outra limitação do nosso estudo é o reduzido tamanho da amostra, especialmente no grupo que efectuou o programa de exercício supervisionado, com apenas 8 pacientes. Seria recomendável reproduzir este estudo com uma amostra maior e se possível de forma equilibrada, tanto por grupos de intervenção como por género. Esta falta de homogeneidade impede-nos por exemplo, de analisar se esta intervenção teria ou não, resultados diferentes entre homens e mulheres. Esta poderá também ser uma recomendação para futuros estudos. Embora difícil, seria óptimo se o grupo de controlo fosse absolutamente sedentário o que não foi possível controlar neste estudo dado que alguns indivíduos do grupo controlo referiram ter efectuado alguma actividade física. As considerações éticas do nosso estudo impediam que se impusesse a estes indivíduos a proibição de qualquer forma de actividade física o que de algum modo poderá não ter permitido a obtenção de ainda melhores resultados neste estudo. O maior tamanho da amostra permitiria também que a percentagem média de participação no grupo de exercício supervisionado fosse eventualmente mais elevada. Apesar disto, acreditamos que, face à especificidade da subpopulação (PAF) e da população (transplantados) analisada os resultados deste estudo são concerteza relevantes para o universo em



questão. Relevância que não se perderá mesmo com a introdução no mercado nacional do Tafamidis (Fx-1006 A) no tratamento destes doentes em alternativa ao transplante hepático.

Embora não exista qualquer relatório de alterações laboratoriais negativas em consequência do programa de exercício, a sua influência nos parâmetros relacionados com a imunidade poderia ter sido estudada. No entanto seria extremamente importante em estudos futuros analisar a relação entre imunossupressão, imunodepressão, actividade física e aptidão física.

Este estudo realizado com indivíduos submetidos a transplante hepático incidiu em indivíduos portadores de PAF. Pela sua incidência na população portuguesa entre outras razões. No entanto existem muito poucos estudos que analisaram variáveis de aptidão física em indivíduos submetidos a transplante hepático e nenhum estudo na população portuguesa, o que não deixa de ser curioso tendo em atenção que Portugal em 2010 foi o país que a nível mundial mais transplantes hepáticos efectuou e é o segundo país em doação de órgãos. Deixamos como recomendação a importância de um estudo que analise a aptidão física dos indivíduos submetidos a transplante de órgãos (fígado e rim essencialmente), preocupando-se também com uma análise longitudinal de longo prazo desde o pré-transplante.

**Referencias**

1. Monteiro E, Freire A, Barroso E. Familial amyloid polyneuropathy and liver transplantation. *J Hepatology*. 2004;41:188.
2. Nordström P, Nordström G, Lorentzon R. Correlation of bone density to strength and physical activity in young men with a low or moderate level of physical activity. *Calcif Tissue Int*. 1997;60:332.
3. Szulc P, Beck TW, Marchand F, Delmas PD. Low skeletal muscle mass is associated with poor structural parameters of bone and impaired balance in elderly men - The MINOS study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2005;20(5):721.
4. Hughes V, Frontera W, Dallal G, Lutz K, Fisher E, Evans W. Muscle strength and body composition: associations with bone density in older subjects. *Med Sci Sports Exerc*. 1995;27(7):967.



## ANEXOS



**ANEXO 1**  
Consentimento Informado



Unidade de Exercício e Saúde  
Faculdade de Motricidade Humana – UTL  
Hospital de Curry Cabral

**“EFEITOS DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIO FÍSICO NA APTIDÃO FÍSICA DE DOENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO POR POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR”**

**CONSENTIMENTO INFORMADO**

1. No âmbito do estudo de investigação supracitado, foi solicitada a minha participação como voluntário;
2. Fui informado de que o estudo visa avaliar os efeitos do exercício físico na aptidão física de indivíduos portadores de Polineuropatia Amiloidótica Familiar submetidos a transplante hepático;
3. A minha participação corresponderá à resposta a alguns questionários (qualidade de vida; fadiga e actividade física) de uma forma sincera e realista; e à execução de testes relacionados com a avaliação da minha aptidão física (força muscular de preensão) ;
4. Caso faça parte do grupo experimental a minha participação incluirá ainda a participação num programa de exercício físico regular que me comprometo a cumprir;
5. Fui informado também da eventual necessidade de posteriores avaliações a realizar na Faculdade de Motricidade Humana (força muscular; EMGsup; composição corporal e capacidade aeróbia);
6. Fui informado sobre as condições de participação no estudo e sobre algumas orientações a cumprir durante a aplicação dos questionários e avaliações;
7. Eu entendo que os resultados deste estudo poderão vir a ser publicados, sendo que a minha identidade não será revelada. No sentido de manter a confidencialidade dos meus registos, o investigador irá utilizar códigos, que serão protegidos pelo acesso individualizado à base de dados resultante;
8. Fui informado de que não serei compensado monetariamente pela participação neste estudo;
9. Eventuais questões que se me coloquem, no que diz respeito ao estudo ou à minha participação no mesmo, serão respondidas pelo investigador, antes ou depois deste meu consentimento; ou através do telefone 962528947.
10. Declaro que li a informação referida nos pontos anteriores. A natureza e a exigência do programa foram-me explicadas.
11. Ao assinar este formulário de consentimento, eu não estou a renunciar a quaisquer direitos legais, hipóteses de reclamação ou possibilidade de desistência. Uma cópia deste formulário ser-me-á fornecida.

Assinatura \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_



12. Eu certifico que expliquei ao utente supracitado a natureza e o objectivo associados à participação no estudo, tendo respondido a todas as questões que me foram colocadas e testemunhado a assinatura.
13. Eu providenciei uma cópia deste formulário para o participante neste estudo.

Assinatura \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

(Doutoranda M<sup>a</sup> Teresa B. Caetano Tomás)

Orientador principal: Prof. Doutora Helena Santa Clara

Co-Orientador: Prof. Doutora Estela Monteiro

## **ANEXO 2**

Convocatória para avaliação na Faculdade de Motricidade Humana



Exmo(a) Sr(a) \_\_\_\_\_

Aceitou participar no estudo “Efeitos de um programa de exercício na condição física de portadores de Polineuropatia Amiloidótica Familiar submetidos a transplante hepático”

Nesse sentido confirmamos que as suas avaliações iniciais se irão realizar no dia \_\_\_\_/\_\_\_\_/20\_\_ pelas \_\_\_\_h\_\_ (logo que termine a sua consulta no HCC) no edifício LORD (edifício cor-de-rosa), laboratório de Exercício e Saúde, da Faculdade de Motricidade Humana sita na Estrada da Costa, Cruz Quebrada e terão uma duração aproximada de 2h.(Segurança Sr Lopes).

Deverá trazer roupa leve e desportiva se possível calções e ténis. Se não for possível calção, as calças (tipo fato de treino) deverão ser largas, sem elástico nos tornozelos. Poderá equipar-se nas instalações da faculdade.

Deverá respeitar um jejum de sólidos de 3h e jejum de líquidos de 1h. Isto é, não deverá comer nada a partir das \_\_\_\_h\_\_ da manhã nem beber nada a partir das \_\_\_\_h\_\_ da manhã (aproximadamente). Não deverá praticar actividade física intensa (ou actividades mais intensas) nas 24h prévias a esta avaliação, nem ingerir café no dia da avaliação.

A sua sequência de avaliação será a seguinte:

- 1º– Avaliação da composição corporal (duração aproximada 20 minutos)
- 2º – Refeição ligeira
- 3º - Avaliação funcional e da capacidade aeróbia (teste 6 minutos de marcha e análise de gases expirados) (duração aproximada 30 minutos)
- 4º – Avaliação da força (extensão do joelho e prensão) e electromiografia de superfície (extensão do joelho) (duração aproximada 45 minutos)
- 5º - Preenchimento de questionários (3) (duração aproximada 20 minutos)
- 6º - Demonstração do programa de exercícios, apenas caso faça parte do grupo de exercício domiciliário (duração aproximada 30 min).

Qualquer dúvida, ou alteração, queira por favor contactar as responsáveis pelo estudo; M<sup>a</sup> Teresa Tomás, TM 962528947 (e-mail [mteresa.tomas@netcabo.pt](mailto:mteresa.tomas@netcabo.pt)) ou prof. Dra Helena Santa Clara (FMH).

Cruz Quebrada, \_\_\_\_/\_\_\_\_/20\_\_



### **ANEXO 3**

Exemplo de uma sessão tipo de exercícios do programa *home-based*



## **PROGRAMA DE EXERCÍCIO NO TRANSPLANTE HEPÁTICO POR POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR**

Os seguintes exercícios têm por objectivo contribuir para a melhoria progressiva da sua condição física, nomeadamente:

- Aumento gradual da força muscular
- Manutenção ou melhoria da sua composição corporal - aumento ou manutenção da quantidade de massa muscular e da quantidade de massa óssea)
- Melhoria da sua capacidade funcional – capacidade para efectuar exercícios que se traduzirá na capacidade para efectuar com menor esforço todas as actividades da vida diária.
- Acessoriamente poderá contribuir para alterações positivas a nível da sensibilidade

Estes exercícios deverão ser feitos pelo menos 3 vezes por semana e irão ocupar-lhe cerca de 45 minutos.

Não esqueça que para além deste programa de exercícios deverá, sempre que possível, manter-se o mais activo possível, ou seja, não esqueça de pelo menos efectuar caminhadas diárias de cerca de 30 minutos. Esta duração poderá ser fraccionada em períodos mínimos de 10 minutos, mas diariamente deverá acumular 30 minutos de caminhadas ou outra actividade/exercício .

Registe sempre o grau de dificuldade que sentiu com a realização de cada exercício, na escala RPE de Borg, que classifica a intensidade do esforço percebido por si de 6 a 20. Deverá referir a sua sensação de esforço ou dificuldade que cada exercício lhe exigiu. Se essa sensação percebida por si for superior a 14 deverá diminuir o ritmo, ou a intensidade ou as repetições do exercício. Verifique na página 2 a escala RPE de Borg.

Cada sessão de exercício deverá começar sempre com alguns exercícios de aquecimento geral com alongamentos. Só depois deverá iniciar os exercícios de maior intensidade e/ou os de fortalecimento. Nunca deverá terminar a sua sessão de exercícios sem um “retorno à calma”, ou seja sem exercícios de mais baixa intensidade com alongamentos e relaxamento. Verifique toda a sequência a seguir.



<b>6</b>	<b>Sem nenhum esforço</b>
<b>7</b>	
<b>8</b>	<b>Extremamente leve</b>
<b>9</b>	<b>Muito leve</b>
<b>10</b>	
<b>11</b>	<b>Leve</b>
<b>12</b>	
<b>13</b>	<b>Um pouco intenso</b>
<b>14</b>	
<b>15</b>	<b>Intenso (pesado)</b>
<b>16</b>	
<b>17</b>	<b>Muito intenso</b>
<b>18</b>	
<b>19</b>	<b>Extremamente intenso</b>
<b>20</b>	<b>Máximo esforço</b>

### Instruções para a Escala RPE de Borg

Enquanto se exercita queremos que avalie a sua percepção do esforço, i.e. quão pesado e cansativo o exercício lhe parece. A percepção do esforço depende principalmente da tensão e fadiga nos seus músculos e de como você percebe a falta de ar.

Observe esta escala de estimativa; queremos que você a use de 6 a 20, sendo que 6 significa “sem nenhum esforço” e 20 significa “máximo esforço”.

9 Corresponde a um exercício “muito leve”. Para uma pessoa normal e saudável, é o mesmo que andar lentamente no seu próprio ritmo durante alguns minutos.

13 Na escala o exercício é “um pouco intenso, mas a pessoa ainda se sentirá bem para continuar.

17 “Muito intenso” é o exercício de muito esforço. A pessoa saudável ainda pode prosseguir mas realmente deverá fazer bastante força para avançar. Ocorre uma forte sensação de peso e a pessoa fica muito cansada.

19 Na escala é um nível extremamente esgotante. Para a maioria das pessoas esse é o esforço mais esgotante já vivenciado.

Tente avaliar a sua sensação de esforço com a maior honestidade possível, sem pensar sobre a carga física real. Não a subestime, mas também não a sobrestime. É a sua própria sensação de empenho e esforço que é importante, e não a comparação com o que ocorre com outras pessoas. Observe a escala e as expressões nela impressas e, em seguida, dê a sua estimativa.

Exmo Sr \_\_\_\_\_

## SESSÃO TIPO Nº 1

\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

<b>Semana 1</b>					
<b>RPE Borg</b>					

<b>Semana 2</b>					
<b>RPE Borg</b>					

Registe no quadro ao lado, os dias da semana em que efectuou os exercícios e o nível de dificuldade/esforço percebido globalmente em cada sessão.

Cada sessão de exercício poderá iniciar-se com 10 minutos de **bicicleta** fixa, sem resistência. No caso de não possuir bicicleta tente fazer 10 minutos de **marcha** (contínua) ou em último caso 5 minutos de **marcha no mesmo sítio**.

### Exercício 1 – Mobilização da coluna cervical



Inclinação à direita e à esquerda; Flexão (à frente) e extensão (atrás), rotação à direita e à esquerda da coluna cervical. Repita cada exercício 6 vezes. Na rotação (circundação) completa da coluna cervical nunca repita para o mesmo lado. Alterne sempre rotação para a direita com rotação para a esquerda.


### Exercício 2 – Mobilização de ombros e membros superiores



Eleve os braços acima da cabeça, cruzando os antebraços. Deverá repetir este exercício cerca de 5 vezes num sentido e 5 vezes para o sentido contrário. Este exercício tem por objectivo uma mobilização global dos seus membros superiores. Também pode fazer este exercício sentado(a) numa cadeira.


### Exercício 3 – Mobilização de pés e tornozelos



Iniciando com a ponta do pé para baixo, descreva lentamente círculos, o maior que conseguir, com a ponta do pé. Repita 5 vezes num sentido e 5 vezes para o sentido contrário. Repita o mesmo exercício com o outro pé (pode fazer com os dois pés ao mesmo tempo).


---

#### Exercício 4 - Alongamento dos músculos do membro superior.



Pés afastados à largura dos ombros. Mão direita no ombro esquerdo. Mão esquerda no cotovelo direito, e puxar o cotovelo em direcção ao ombro esquerdo. Suavemente. Mantém contando lentamente até 5. Repetir para o lado oposto. Deve iniciar este exercício sentado numa cadeira


---

#### Exercício 5 - Alongamento dos flexores do antebraço



De pé ou sentado, com o punho em extensão. Empurre a região dos dedos com a palma da mão da outra mão, suavemente. Mantenha a pressão, contando até 5. Repita para a outra mão. Faça este exercício sentado


---

#### Exercício 6 - Alongamento da região posterior do membro inferior



Deitado em decúbito dorsal (barriga para cima), com o joelho e anca flectida e a outra perna esticada. Colocar as mãos à volta do joelho flectido e forçar suavemente a flexão dessa anca. Contar lentamente até 5 mantendo a pressão. Repetir para a outra perna.


---

#### Exercício 7 - Alongamento do quadrícepete. Este exercício pode ser feito na posição de pé ou na posição de deitado de lado. No início do programa deve ser feito deitado de lado.



Na posição de pé apoie a mão numa superfície para equilíbrio e apoio (parede por ex). Faça flexão do joelho (do lado a alongar) e agarre o tornozelo desse lado. Faça ligeira flexão do joelho da perna de apoio. Inspire e puxe o calcanhar em direcção às nádegas. Mantenha esta posição suavemente contando lentamente até 5. Deve sentir o alongamento na região anterior da coxa. Repita para a outra perna.


---

---

### Exercício 8 - Alongamento do tendão de Aquiles e região pósterio-inferior da perna.



Deitado em decúbito dorsal (barriga para cima). Mantendo uma das pernas flectidas, erguer a outra perna agarrando com as duas mãos atrás do joelho. Puxe lentamente a ponta do pé em direcção à sua cara, mantendo a posição enquanto conta até 5. Repita para a outra perna.


---

### Exercício 9 – Abdução dos membros superiores



Prenda a fita debaixo dos dois pés.  
Posição inicial: Mãos encostadas às pernas  
Posição final: Braços abertos em abdução (imagem)

Cor: \_\_\_\_\_

Repetições: 12

Séries: 1


---

### Exercício 10 – Flexão dos membros superiores com extensão de cotovelos



Colocar a fita imediatamente abaixo das omoplatas.  
Posição inicial: Cotovelos dobrados  
Posição final: cotovelos em extensão  
Execute alternando a extensão do cotovelo direito com a

Banda – \_\_\_\_\_

Repetições – 12

Séries – 1


---

### Exercício 11 - Fortalecimento de membros superiores. Flexão com abdução do membro superior.



Posição inicial: Imagem A  
Posição final: Imagem B  
Repita para o outro braço

Banda – \_\_\_\_\_

Repetições – 12

Séries – 1 para cada


---

---

Exercício 12 – Fortalecimento de membros superiores. Flexores do cotovelo.



Prender a banda elástica debaixo do pé oposto ao lado a trabalhar.

Posição inicial: Imagem A

Posição final: Imagem B


Banda – \_\_\_\_\_

Repetições – 12

Séries – 1 para cada braço

---

Exercício 13 – Fortalecimento de membros superiores, punhos e mãos



Utilizando a flex-bar (barra vermelha) execute os dois exercícios representados na imagem ao lado.


Barra – Vermelha

Repetições – 12

Séries – 1 para cada movimento

---

Exercício 14 – Fortalecimento de extensores dos membros inferiores.



Prender a banda elástica debaixo dos dois pés. Joelhos flectidos e mãos ao nível da cintura.

Posição inicial: Imagem ao lado

Posição final: Extensão completa dos dois joelhos


Banda – \_\_\_\_\_

Repetições – 12

Séries – 1

Posição final: Imagem B – extensão do joelho e anca


Séries – 1 para cada

Coloque a FlexBar no chão e a parte da frente do seu pé em cima. Aplique pressão com o seu pé na flexBar e lentamente role a FlexBar debaixo do seu pé desde a região anterior até ao calcanhar. Repetir durante cerca de 5 minutos e depois repetir para o outro pé.


## BOLA DE PREENSÃO DAS MÃOS DE COR VERMELHA

Descreva no quadro seguinte os exercícios que efectuou (nº de repetições, dias da semana em que efectuou os exercícios) bem como o nível de intensidade do esforço percebido. Não esqueça que deve “apertar a bola” pelo menos 12 vezes com cada mão e por dia, se possível todos os dias. Pode executar qualquer outro dos exercícios do folheto explicativo.

[illegible]

OBS. \_\_\_\_\_

---

---

---

---

---

---

---

---

---

#### **ANEXO 4**

Questionário referente a uma sessão tipo do programa de exercício *home-based*





## QUESTIONÁRIO REFERENTE Á SESSÃO TIPO

As seguintes questões referem-se aos exercícios e ao equipamento utilizado para a realização desses mesmos exercícios. A sua opinião é extremamente importante para encontrarmos os exercícios mais adequados aos doentes portadores de PAF transplantados para a melhoria da sua condição física.

Deste modo pedimos-lhe que responda da forma mais sincera e objectiva possível

### 1. Quanto á sessão tipo no seu global:

Quanto às seguintes afirmações expostas escolha a opção (apenas uma) que melhor se enquadra na sua opinião

	Discordo totalmente	Discordo	Não sei	Concordo	Concordo totalmente
São muitos exercícios por sessão					
Os exercícios são muito difíceis de executar					
Os exercícios são muito complicados					
Demoro demasiado tempo a fazer todos os exercícios					
Não percebi alguns dos exercícios					
Nunca consegui efectuar todos os exercícios					
A sessão deixou-me muito cansado(a)					
Os exercícios têm muitas repetições					
Não consegui executar os exercícios que utilizavam equipamento Thera-Band ®					
O manual dos exercícios estava fácil de utilizar					
O manual dos exercícios era difícil de compreender					

**Observações:** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

### 2. Relativamente aos exercícios individualmente, indique-nos por favor:

(indique apenas o nº do exercício. Não necessita de o descrever)

a) O(s) exercício(s) que raramente ou nunca executou \_\_\_\_\_

Porquê? \_\_\_\_\_

b) O exercício mais fácil \_\_\_\_\_

c) O exercício mais difícil \_\_\_\_\_

d) O exercício que executou sempre (pelo menos 3 vezes por semana....) \_\_\_\_\_

- e) O exercício que gostou mais de executar \_\_\_\_\_
- f) O exercício que gostou menos de executar \_\_\_\_\_

**3. Quanto ao equipamento Thera-Band® utilizado nesta sessão:**

	Não gostei nada	Não gostei	É indiferente	Gostei	Gostei muito
Quanto à utilização do equipamento no seu global					
Quanto ao tipo de exercícios que foi possível executar com este equipamento					
Quanto à utilização da bola de preensão (bola de mão)					
Quanto à utilização da FlexBar (bastão)					
Quanto à utilização da banda elástica					
Quanto à utilização da bola grande					
Quanto à utilização da placa verde “Stability Trainer”.					

Qual o equipamento que gostou mais de utilizar? \_\_\_\_\_

Qual o equipamento que gostou menos de utilizar? \_\_\_\_\_

Um aspecto positivo deste equipamento Thera-Band® \_\_\_\_\_

Um aspecto negativo deste equipamento Thera-Band® \_\_\_\_\_

Tempo médio dispendido em cada uma destas sessões tipo? \_\_\_\_\_

**Realizou algum outro exercício para além desta sessão nos últimos 15 dias ?? (considere apenas actividades com duração igual ou superior a 10 min e intensidade moderada a intensa).**

---



---



---

**No global (sessão/equipamento/exercícios) como considerou, esta sessão de exercícios:**

---



---



---



---

## **ANEXO 5**

Resultados dos questionários efectuados referentes á sessão tipo



Do total de questionários respondidos (164 questionários correspondentes a 164 quinzenas; 6 meses) e da análise dos respectivos livros de exercícios devemos salientar alguns resultados:

- A percepção subjectiva de esforço referida através da escala RPE 6-20 de Borg situou-se sempre entre o 6 (nenhum esforço) e o 17 (muito intenso) sendo que a média e a moda se situaram ambas no valor 11 (leve) ( $11 \pm 2$ ; média  $\pm$  DP) (figura 1).

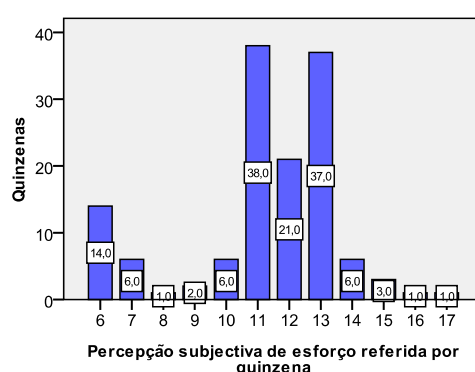


Figura 1 – Valor na percepção subjectiva de esforço referida por quinzena

- Os participantes referiram efectuar entre 2 a 11 sessões por quinzena ( $7 \pm 2$ ; média  $\pm$  DP; moda=10). Havia sido solicitado que cada participante efectuasse pelo menos 3 sessões de exercícios por semana e em apenas 16,4% das quinzenas este objectivo não foi cumprido. As razões apontadas relacionaram-se maioritariamente com situações de doença do próprio ou de familiar muito próximo (figura 2).

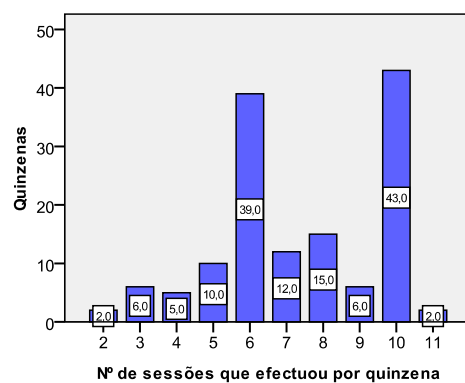


Figura 2 – Número de sessões efectuadas por quinzena.

- Apenas em 6,7% das quinzenas os participantes concordaram em como eram muitos exercícios por sessão (figura 3).

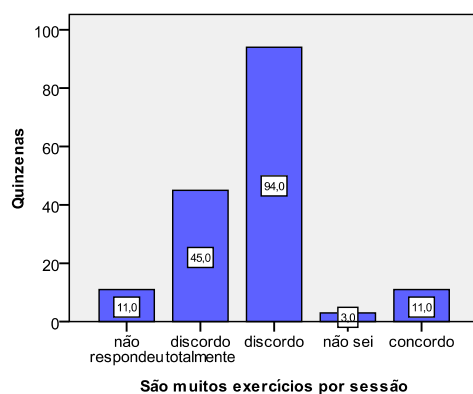


Figura 3 – Percepção da quantidade de exercícios a efectuar por sessão

- Em apenas 4,9% das quinzenas os participantes concordaram em como os exercícios eram muito difíceis de executar (figura 4).

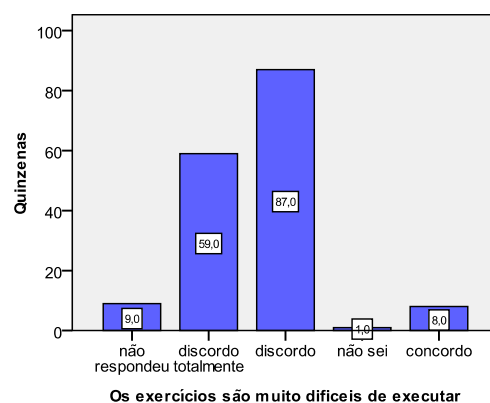


Figura 4 – Percepção sobre a dificuldade dos exercícios

- Apenas em 9,1% das quinzenas os participantes referiram não conseguir efectuar todos os exercícios (figura 5).

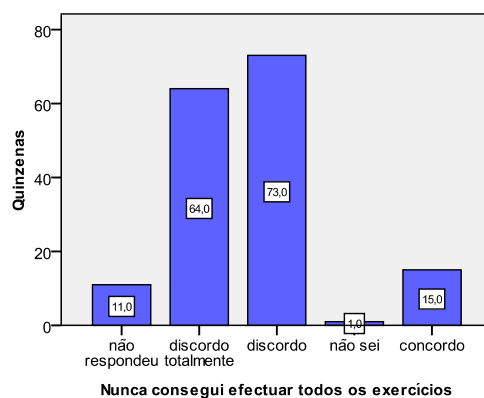


Figura 5 – Percepção sobre a execução completa dos exercícios da sessão

- Em 91,4% das quinzenas os participantes concordaram (53,0%) ou concordaram totalmente (38,4%) em como o manual dos exercícios estava fácil de utilizar e não era difícil de compreender (89,0%) (figura 6 e 7).



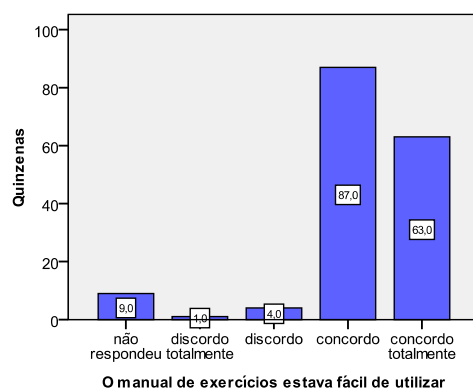


Figura 6 – Percepção sobre o nível de dificuldade da utilização do manual de exercícios

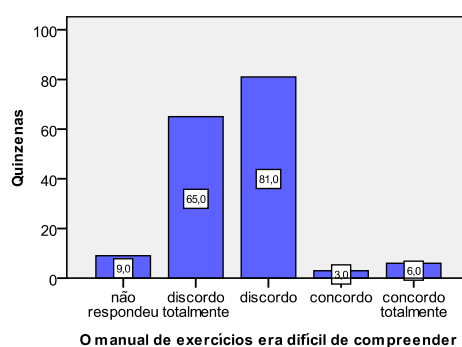


Figura 7 – Percepção sobre o nível de clareza e simplicidade do manual de exercícios

- No global, nas quinzenas analisadas (164), os participantes gostaram (51,8%) ou gostaram muito (40,2%) do equipamento Thera-Band utilizado bem como do tipo de exercícios que foi possível executar com este equipamento (94,5%) (figura 8 e 9).

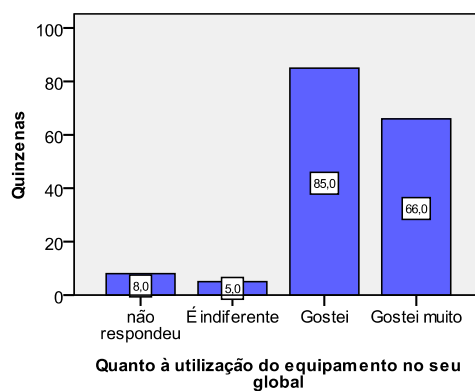


Figura 8 – Percepção sobre o tipo de equipamento utilizado nas sessões

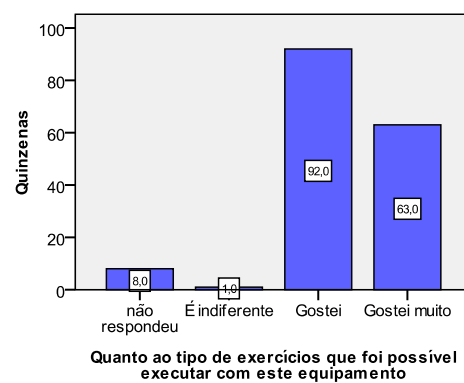


Figura 9 – Percepção sobre o tipo de exercícios efectuados nas sessões

